FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

N° 578

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude, Roger TURPIN

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 Juin 1966

LA LEUCODYSTROPHIE METACHROMATIQUE
DYSLIPIDOSE A SULFATIDES

Président : M. St. THIEFFRY, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Claude, Roger TURPIN

Interne des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10 Juin 1966

LA LEUCODYSTROPHIE METACHROMATIQUE DYSLIPIDOSE A SULFATIDES

Président : M. St. THIEFFRY, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544317_0021

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
— —	N...
— Cochin	LEGER (L.)
— Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
— Saint-Antoine	GOSSET (J.)
— Salpêtrière	SICARD (A.)
— Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Bicêtre	DEPARIS (M.)
— Broussais	MILLIEZ (P.)
— Cochin	BROUET (G.)
— Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
— Lariboisière	SÈZE (S. de)
— Pitié	DREYFUS (G.)
— Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
— Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père

le Professeur Raymond TURPIN

A ma Mère.

A mes frères et soeurs.

A la mémoire de mes Grands-Parents.

A tous mes Collègues de l'Internat des Hôpitaux de Paris et tout particulièrement à Jean PARAIRE à qui me lie une longue amitié.

à Gérard DORDAIN qui m'a permis d'iconographier ce travail.

A Monsieur le Professeur St THIEFFRY.

Professeur de clinique de Pédiâtrie et de Puériculture.

(Hôpital Saint-Vincent-de-Paul)

Officier de la Légion d'honneur.

Qui a bien voulu me confier le sujet de cette thèse et qui me fait le grand honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude et notre très respectueux dévouement.

Au Docteur G. LYON.

Médecin des Hôpitaux.
Professeur Ag. à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui a bien voulu nous conseiller pour ce travail.

Aux Docteurs M. ARTHUIS et J. AICARDI

Qui nous ont permis de réunir les documents du service pour la réalisation de cette thèse.

A mes Maîtres d'Externat

Le Professeur Jean-Louis Lortat-Jacob (Mai 1957)
Le Professeur Th. Alajouanine (Novembre 1957)
Le Professeur Pasteur Valléry-Radot (Mai 1958)
Le Professeur St. Thiéffry (Novembre 1958)
Le Docteur S. Bolgert (Mai 1959)
Le Professeur Agrégé J. Catinat (Novembre 1959)

A mes Maîtres d'Internat

Le Professeur A. Meyer (Mai 1960)
Le Docteur P. Grenet (Novembre 1962)
Le Professeur Agrégé J. Catinat (Mai 1963)
Le Professeur P. Milliez (Novembre 1963)
Le Professeur F. Lhermitte (Mai 1964)
Le Professeur P. Castaigne (Novembre 1965)
Le Professeur R. Bastin (Mai 1965)
Le Professeur St Thiéffry (Novembre 1966)
Le Professeur H. Bricaire (Mai 1966)

A mes Conférenciers d'Externat et d'Internat.

F. de Paillerets
A. Lockhart
M. Dubost
J. Joly
F. Steg.

A tous ceux qui m'ont instruit dans les Hôpitaux de Paris

Docteur Cambier, Docteur H.P. Cathala, Docteur Dugas
Docteur Escourolle, Docteur Frietzl, Docteur J.C.Gautier
Docteur Lagrue, Docteur Cl. Lapresle, Docteur D.Laplane
Docteur Leprat, Docteur H. Lestradet, Docteur Marteau
Docteur Tcherdakoff, Docteur F. Verliac.

Médecins des Hôpitaux de Paris
Professeurs Agrégés à la
Faculté de Médecine.

Au Docteur Casassus
Au Docteur Chavelet

Médecins Assistants
des Hôpitaux de Paris

Plan d'Etude

Chapitre I

Nous nous proposons de faire l'historique des Leucodystrophies Métachromatiques, ce qui nous amènera à consacrer le démembrement des Scléroses Cérébrales diffuses.

Chapitre II

Nous rapportons les douze observations recueillies dans le service du Professeur Thiéffry (de 1954 à 1966). Ce qui nous permettra d'évoquer les progrés qui ont été effectués ces dernières années, en ce qui concerne leur diagnostic.

Chapitre III

Nous confrontons nos observations avec celles de la littérature.

Les formes infantiles précoces et tardives sont rapportées schématiquement sous forme de tableaux, afin d'en dégager les principaux signes cliniques et moyens diagnostics.

Nous ne mentionnons que les formes juvéniles et adultes à titre indicatif.

Chapitre IV

Un essai de synthèse clinique est fait.

Chapitre V

Les moyens diagnostics sont évoqués et discutés.

- Examens complémentaires permettant d'affirmer le diagnostic.
- Examens complémentaires à visée pathogénique.

Chapitre VI

Nous rappelons les principaux caractères anatomopathologiques de cette Leucodystrophie et parlons du pigment chromotrope.

Chapitre VII

Ce chapitre est consacré aux sulfatides et aux signes permettant de rattacher la Leucodystrophie Métachromatique aux Lipidoses.

Chapitre VIII

Parle de la génétique.

Chapitre IX

Nous aménera à discuter le diagnostic différentiel des Sulfatidoses, sur le plan clinique et à les opposer aux encéphalopathies observées au premier âge de la vie sur le plan biochimique.

Chapitre X

Nous permettra de montrer comment les Leucodystrophies Métachromatiques participent à l'édification de l'histoire de la myéline.

Conclusion

INTRODUCTION

Nous avons pu recueillir dans le service du Professeur Thiéffry, Clinique de Pédiatrie et de Puériculture de la Faculté de Médecine de Paris, douze observations de Leucodystrophie Métachromatique.

Certaines de ses observations ont déjà servi pour des travaux princeps.

- L'observation n°1 a été rapportée par : Y. Bertrand, S. Thiéffry, E. Bargeton en 1954 dans la Revue Neurologique 91, (2), p : 161-174.
- L'observation n° 4 a été publiée par : S. Thiéffry et G. Lyon en 1959 dans la Revue Neurologique, 100, (5), p : 452-456.
- Les observations n° 5 et n° 6 ont servi pour le travail de G. Lyon, M. Arthuis et S. Thiéffry dans la Revue Neurologique 1961, 104, (6), p : 508-532.
- Les observations n° 7, n° 8 et n° 9 ont été rapportées par : S. Thiéffry, G. Lyon, J. Aicardi, P. Chaumont et A. Lerique dans la Revue Neurologique 1964, 110, (5), p : 508-516.

Cinq autres observations sont inédites.

Nous avons groupé l'ensemble de ses dossiers afin d'en tirer des conclusions générales.

- Les examens anatomo-pathologiques ont été effectués par le Docteur Farkas-Bargeton et par le Professeur agrégé G. Lyon.
- Les examens biochimiques par le Professeur J. Polonovski et par le Docteur Löwenthal.
- Les examens électriques et radiologiques ont été pratiqués dans le service d'Electroradiologie des Enfants Malades (service du Docteur J. Lefebvre) par le Docteur Lerique et dans le service du Docteur Sauvegrain à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul.
- Les enquêtes génétiques à la clinique médicale des enfants (service du Professeur Turpin) dans le laboratoire de cytogénétique (Professeur J. Lejeune).

CHAPITRE I

- HISTORIQUE -

I - Définition.

La Leucodystrophie Métachromatique est une maladie génétique du métabolisme lipidique, qui se traduit par l'accumulation de Sulfatides dans l'organisme.

- Le terme de Leucodystrophie a été créé par Strumpell (1879) pour désigner la consistance ferme de la substance blanche cérébrale de certains malades décédés d'affection neurologique chronique. Il a été introduit par Bielschowsky et Henneberg (1928) pour désigner une dégénérescence héritée et progressive de la substance blanche cérébrale.
- Le terme de Métachromatique est dû à Alzheimer et Nissl (1910). Il définit le changement de couleur manifesté par certains colorants basiques dérivés de l'aniline en contact avec certains substrats.

Einarson et Neel (1938) rapportant chez un adulte, un cas de maladie dégénérative du cerveau caractérisée par une démyélinisation avec accumulation de dépôts métachromatiques abondants dans la substance blanche ét les couches corticales profondes, proposent le nom de Leucoencéphalopathie Métachromatique diffuse pour cette maladie.

Ce terme de Leucodystrophie Métachromatique bien qu'imparfait a été consacré par l'usage, pour désigner cette maladie démyélinisante s'accompagnant d'une surcharge en lipides que l'on sait être maintenant des Sulfatides.

La sclérose cérébrale diffuse familiale à prélipoïdes de Scholz (1925) en est certainement le premier exemple rapporté.

Nous allons essayer schématiquement de tracer les étapes qui ont conduit à isoler cette maladie du cadre des scléroses diffuses pour en faire une Leucodystrophie, puis une lipidose.

I - Le groupe des scléroses cérébrales diffuses.

A été isolé en neuropathologie depuis longtemps Heubner réserve ce terme à des formes sans étiologie vues dans l'enfance et conduisant rapidement à une quadriparésie avec démence.

Les premiers cas de maladie dégénérative du système nerveux central, considérés comme maladie familiale datent de Pélizaeus (1885).

Merzbacher en effet reprenant le cas étudié par Pélizaeus en 1907-1908, découvre qu'il est familial.

Après les observations d'Haberfeld, Spieler, Schilder ; Krabbe en 1916 décrit cinq cas de sclérose diffuse cérébrale dans trois familles différentes. Et

le premier il s'attaque au démembrement de ce groupe morbide en montrant que ses observations s'opposent à celles de Pélizaeus - Merzbacher par la durée de leur évolution.

Scholz en 1925 décrit une forme familiale à évolution subaigüe. Ferraro en 1927 ajoute une forme adulte chronique avant Van Bogaert (1936), qui isole avec Nyssen le type adulte tardif.

Ainsi est proposée une classification de ce type de sclérose cérébrale diffuse familiale uniquement fondée sur des notions évolutives :

- le type aigu infantile de Krabbe.
- le type juvénile subaigü de Scholz.
- le type adulte de Ferraro.
- le type adulte tardif de Van Bogaert et Nyssen.
- le type chronique de Pélizaeus - Merzbacher.

Van Bogaert et Scholz (1932) dans la littérature de 1917 à 1932, dénombrent 70 cas de sclérose diffuse cérébrale dans 14 cas familiaux issus de cinq familles.

Ce type de classification, ébauché jadis, a cependant eu pour intérêt d'attirer l'attention sur le mode de transmission de ces maladies qui anatomiquement s'accompagnaient toutes d'une gliose cérébrale importante.

II - Les Leucodystrophies.

Sont apparues peu à peu comme un cadre hétérogène. Les essais de classification basés sur l'âge des patients (infantile, juvénile, adulte), sur l'évolution de la maladie (aigüe, subaigüe et chronique), sur la présence ou l'absence de facteurs génétiques (types familiaux et sporadiques), sur certains caractères pathologiques (inflammatoire, dégénératif, néoplastique), ont rencontré des succès variables.

Greenfield (1950) arrive donc à distinguer trois groupes principaux de sclérose diffuse :

a) - Le groupe sondanophile : qui est caractérisé par les propriétés du produit de la dégradation de la myéline de se colorer en rouge brillant avec le soudan rouge.

b) - Le groupe Métachromatique dans lequel il y a une abondante accumulation de matériel lipidique coloré métachromatiquement à pH acide avec l'aniline basique.

c) - La sclérose diffuse à cellules globoïdes caractérisée par la présence de cellules polunuclées larges et libres dans les aires démyélinisées.

Il subdivise de plus la forme Métachromatique selon l'âge de début des troubles :

. en forme infantile.
. en forme juvénile.
. en forme adulte.

Nous verrons que cette distinction n'est pas justifiée, l'âge confère à chaque variété un tableau clinique différent ; Mais il s'agit d'une même maladie.

Nous n'envisagerons dans notre travail que les formes infantiles, car ce sont elles qui posent le plus de problèmes et c'est au cours de l'enfance que se manifeste le plus volontiers cette dystrophie myélinique.

III - La Leucodystrophie Métachromatique.

Tient parmi les leucoencéphalopathies dégénératives familiales une place bien à part. C'est la plus fréquente et la mieux connue de toutes les Leucodystrophies.

a) - Comme le font remarquer Peiffer et Diezel, la première observation doit en être attribuée à Scholz (1925).

Dans une même famille, il décrit trois formes de S.C.D. qui ayant débuté de sept à dix ans, conduisent les enfants en deux ou trois ans vers une tétraplégie spasmodique.

Mais le fait caractéristique est d'ordre histologique : il trouve des corps granuleux disséminés dans la substance blanche lésée et à l'exception de quelques uns d'entre eux périvasculaires qui sont sondanophiles, la grande majorité d'entre eux se colorent par le Scharlach en jaune orangé.

Et Scholz invoque une insuffisance gliale pour expliquer la dégradation incomplète des "prélipoïdes" et leur transport imparfait.

L'hypothèse de Scholz fut admise par Ferraro, Bielschowsky et Henneberg (1928), qui désignèrent la maladie du nom de "Leucodystrophia cerebri hereditaria" pour bien opposer la conception trophique de la maladie à l'aspect inflammatoire des affections du type Schilder.

En 1933, Greenfield rapporte deux cas cliniques chez des enfants âgés de un an et de deux ans, qui évoluent à peu de chose près comme les malades de Scholz.

Anatomiquement, cette sclérose cérébrale progressive s'associe à une dégénérescence de l'oligoglie interfasciculaire. Mais au moment de la publication originale, aucune mention n'est faite de la réaction métachromatique ; ce ne sera qu'en 1950 en publiant une série de cas analogues, que Brain et Greenfield mentionneront la présence d'une large augmentation de ce matérie dérivé de : la myéline défaillante, et son accumulation dans les centres nerveux.

Longtemps considérés comme entités différentes, la sclérose diffuse familiale du grand enfant (type Scholz) et celle du petit (Greenfield) ont pu être confondues. Peiffer en effet, reprenant avec Von Hirsch (1955) les cas de Scholz démontre la Métachromasie des corps prélipoïdes. C'est la raison pour laquelle on désigne communément à cet âge la Leucodystrophie Métachromatique du nom de maladie de Scholz-Greenfield.

Le nombre de Leucodystrophies Métachromatiques maintenant publiées est grand. Et les observations anatomo-cliniques sont toutes comparables..

Peiffer a repris les cas de : Van Bogaert et Scholz (1932), Van Bogaert et Bertrand (1932), Frank (1947) - Peiffer, Diezel et Richardson les cas de Jacobi (1947), Bertrand, Thieffry et Bargeton (1954).

Les nouvelles publications ont permis des études histologiques et histochimiques plus poussées visant à découvrir la nature du pigment métachromatique.

b) - Les observations de scléroses cérébrales à corps métachromatiques de Witte (1921) de même que bien d'autres, sont vraisemblablement à rapprocher de ces cas sans qu'on puisse le prouver. Mais elles ont surtout le mérite d'avoir attiré l'attention sur les relations existant entre les Leucodystrophies et les maladies par stockage de lipoïdes.

Norman (1947), Brain et Greenfield (1950), Einarson (1954) et de Vries (1954) ont bien montré le dépôt viscéral de ces corps métachromatiques.

La Neurolipidose.

Les rapports existant entre les Leucodystrophies et les Lipidoses sont nombreux. Nous n'en tiendrons pour preuve que des arguments anatomiques et biochimiques.

La surcharge de la substance blanche en héxosamine a été trouvée par Brante (1952), Edgar (1955) puis en ester sulfurique de cérébroside par Jatzkowitz (1958). Austin, Hagberg, Svennerholm, Jervis, l'ont confirmé sur des tissus formolés, Lees sur des tissus frais.

Les lipides accumulés dans les neurones ont les mêmes caractères histochimiques que ceux de la substance blanche.

L'identification de la Leucodystrophie à une Lipidose a permis de proposer un certain nombre d'examens pour arriver au diagnostic du vivant du malade. Comme cela peut se faire dans toutes les dyslipoïdoses. C'est Austin (1958) le premier qui a signalé les possibilités qu'on pouvaient tirer de l'examen des urines à la recherche de corps métachromatiques, tandis que Thiéffry et Lyon (1959) proposaient la biopsie d'un nerf périphérique.

Nous aurons l'occasion de parler en détail des moyens permettant le diagnostic de cette neurolipidose, mais d'emblée nous voudrions insister sur la nature de ce lipide qui en présence du violet de crésyl acétique ou du bleu de toluidine devient métachromatique.

Cet ester acide sulfurique de cérébrosides est un constituant normal de la myéline qu'un déficit en Aryl-sulfatase A empêche d'être dégradé en graisses neutres.

Cette lipidose apparait donc comme une maladie métabolique où la carence en un enzyme entraine une surcharge viscérale en lipides. La démyélinisation n'étant semble-t-il qu'une conséquence secondaire.

Les classifications des Leucodystrophies de Greenfield (1950), Poser et Van Bogaert (1956), Hallervorden (1957), Diezel (1957) et, celles de 1961 ayant l'agrément de Madame Bargeton, Van Bogaert, Edgar, Norman et Peiffer, nous paraissent donc devoir être abandonnées. Au même titre que les autres sphingolipidoses ; Il nous semble logique de désigner la Leucodystrophie Métachromatique par son lipide de surcharge : le Sulfatide, et Austin propose le terme de Sulfatidose.

CHAPITRE II

- Observations personnelles de Leucodystrophies Métachromatiques
- Tableau récapitulatif

Observation n° 1

L'enfant NIED ... Jacky est né à terme le 20.11.1948. Sa Mère a reçu pendant sa grossesse, deux séries de Bivatol pour un B.W. positif. L'accouchement s'est effectué normalement, l'enfant a crié de suite. Il a reçu une série de sulfar et une de Bivatol sans examen sérologique préalable. Les B.W. pratiqués par la suite à l'enfant sont toujours restés négatifs.

Le développement psychomoteur de Jacky s'est effectué tout à fait normalement. Il a marché et dit ses premiers mots avant l'âge de un an.

En juin 1950, il commence à avoir des troubles de la marche. La Mère alertée, consulte le Professeur Thiéffry qui constate l'existence d'une paraplégie spasmodique discrète. Mais il n'existe aucun trouble psychique.

A l'âge de deux ans, apparait un nystamus bilatéral, un fond d'oeil montre des papilles normales. La ponction lombaire par contre révèle une dissociation albumine-cytologique importante avec 0,2 éléments/mm^3 et 1,10 gr 0/00 de protéinorachie. Le Benjoin colloïdal et la réaction de Bordet-Wassermann sont négatifs dans le liquide céphalo-rachidien.

L'état de l'enfant ne cessant de s'aggraver, il est hospitalisé dans le service le 6 juillet 1951 à l'âge de deux ans et demi. C'est un enfant grabataire qui présente un état de dénutrition sévère.

Il est complètement indifférent à l'entourage, ne parle pas, ne suit pas du regard et semble aveugle. Ses membres inférieurs sont fixés en extension et adduction forcée, les pieds sont en varus equin. Les membres supérieurs sont en flexion-pronation, poings fermés. Sur ce fond de rigidité permanente surviennent des crises toniques exagérant le rejet de la tête en arrière et un opisthotonos marqué. Au cours de ces crises toniques, l'enfant a parfois des mouvements de flexion-extension alternatifs des bras et des bouffées vaso-motrices.

Les reflexes ostéo-tendineux sont abolis, cremasteriens et abdominaux le sont également. Il existe un signe de Babinski bilatéral souvent spontané. Il est bien difficile de se faire une idée de l'état de la sensibilité de l'enfant étant donné l'absence de coopération, toutefois, les excitations déclanchent des contractures.

Les globes oculaires sont animés d'un nystagmus horizontal permanent, très rapide, s'exagérant au cours des accès de contracture. Le Fond d'oeil montre que les papilles sont blanches et atrophiques, surtout dans les segments temporaux le corneen est aboli. Le reflexe velo-palatin est aboli. L'enfant présente des troubles de la déglutition.

L'état de Jacky n'a fait que s'aggraver pendant le bref séjour qu'il a fait dans le service. Il est totalement coupé du monde extérieur. Des troubles respiratoires sont survenus : respiration de type Cheyne Stokes. Pouls rapide et superficiel, température irrégulière et élevée.

Il est décédé en état de collapsus le 21 juillet 1951.

Examen anatomique (Dr Bargeton).

L'autopsie a pu être faite 24 heures après le décès de l'enfant. Il n'est pas trouvé d'anomalie macroscopique les viscères.

L'aspect extérieur du cerveau est normal. A la coupe, la substance blanche apparaît de coloration normale. Sa consistance est ferme et élastique.

Contrastant avec le peu d'altérations macroscopiques, les colorations myéliniques révèlent des lésions extrêmement importantes et diffuses.

Il existe une démyélinisation massive de toute la substance blanche des hémisphères s'étendant du pôle frontal au pôle occipital ne respectant ni les radiations ni les bandelettes optiques. La démyélinisation prédomine dans les régions périventriculaires. Dans la zone sous corticale persistent encore quelques fibres myéliniques sans toutefois qu'il y ait une délimitation nette du foyer par les fibres en U.

Le corps calleux ainsi que la commissure antérieure sont totalement dépourvus de myéline, contrairement au trigone qui n'est presque pas atteint.

Dans le cortex, les fibres radiées sont considérablement éclaircies. La structure myélinique du noyau lenticulaire est conservée, de même que celle du thalamus et, de la région sous-optique. La voie pyramidale est complètement dégénérée sur toute la hauteur du tronc cérébral. Les fibres ponto cérébelleuses et les formations de la calotte. sont mieux conservées.

Il est à noter que les propriétés tinctoriales de la myéline même dans les zones où elle est intacte, sont fortement modifiées et qu'elle se colore beaucoup moins intensément par la laque férrique que normalement. Une gliose fibrillaire intense accompagne cette démyélinisation étendue, elle est surtout marquée dans les zones sous-corticales. Dans les zones centrales, le réseau glial est plus lâche mais se densifié autour des vaisseaux.

Il n'y a pas de dissociation axono-myélinique comme dans la maladie de Schilder ; les cylindraxes sont ici altérés et raréfiés.

Les phénomènes inflammatoires sont discrets, seules quelques rares périvascularités accompagnent les phénomènes dégénératifs.

La désintégration myélinique se révèle de nature très spéciale. Les zones désintégrées sont par-

semées de corps granuleux d'origine vraisemblablement microglique, arrondi, ayant en général perdu leur noyau, et qui contiennent une substance ayant la même colorabilité que la myéline, avec toutefois des différences de tonalités allant du gris clair au noir franc. Les corps granuleux voisinent avec d'énormes éléments astrocytaires engraissés et hypertrophiés, à gros prolongements et souvent à noyaux multiples qui se chargent eux aussi particulièrement de produits de désintégration.

Entre les astrocytes et les corps granuleux, il y a de nombreux débris myéliniques à l'état libre. Les corps granuleux et les astrocytes sont plus denses dans les zones sous-corticales que dans le centre des foyers de désintégration où le processus est plus ancien. La nature chimique de ces produits a été recherchée par des méthodes histochimiques variées (en 1954). On ne trouve que très peu de graisses neutres se colorant en rouge vif par le Scharlach, et ceux-ci sont dans les corps granuleux périvasculaires. Le contenu des autres corps granuleux se teint soit en jaune pâle par le Scharlach comme les prelipoïdes, soit en rose comme la myéline.

Une grande partie des produits de désintégration périvasculaires sont marchi positifs. A l'Azan les débris contenus dans les astrocytes et les corps granuleux sont rouges comme la myéline ou bleus.

Au Schiff-Hotchkiss se colorent en rouge vif, une partie des granulations à l'état libre et la

grande majorité des corps granuleux dispersés dans le parenchyme nerveux. Aucun des produits déposés dans les foyers dégénérés n'a de propriété Métachromatique. A la thionine, au bleu de toluidine et au crésyl violet pratiqués sur les coupes à congélation il n'est pas trouvé de Métachromasie. Il n'existe pas non plus de granules mucinoïdes et la coloration de Smith-Dietrich est négative.

On observe donc plusieurs variétés de produits dégénératifs de nature différente :

1°) - des graisses neutres, prenant le Scharlach, fortement refringentes en lumière polarisée, et des prélipoïdes Marchi positifs périvasculaires.

2°) - des produits très proches de la Myéline, se colorant en noir par l'hématoxyline, en rouge par l'Azan.

3°) - des produits un peu différents de la Myéline prenant faiblement la laque férrique, bleus à l'Azan.

Les deux premiers groupes représentent des composants plus ou moins voisins de la Myéline, surtout constitués, semble-t-il par des glycolipides, puisqu'ils se colorent en rouge par le Schiff-Hotchkiss.

Dans les faisceaux pyramidaux, le type de désintégration myélinique diffère des précédents. Ici le processus semble s'être déroulé normalement,

avec élimination complète des produits désintégrés. Les altérations Myéliniques des nerfs périphériques sont comparables à celles de l'album hémisphérique : les déchets Myéliniques s'y accumulent sous forme de grumeaux et ne s'éliminent pas.

La Microglie et les astrocytes prolifèrent intensément dans les zones altérées et se chargent de produits de désintégration variés ; l'oligoglie par contre est totalement absente, non seulement dans les régions démyélinisées mais aussi dans les endroits où la Myéline est conservée.

Il est possible d'affirmer l'intégrité relative du cortex cérébral et des noyaux gris centraux.

Les cellules Neuroganglionnaires de la zone sous-thalamique, du locus niger, de la substance réticulée du tronc cérébral ainsi que les neurones du noyau dentelé sont souvent chargés d'une substance prenant les colorants de la Myéline. Ces éléments sont peu ballonnés, leur noyau n'est pas refoulé et ils sont dans l'ensemble peu modifiés par la substance de surcharge qu'ils contiennent.

Il existe donc en résumé des lésions du système nerveux caractérisées par une démyélinisation étendue et diffuse de toute la substance blanche, s'accompagnant d'une gliose fibrillaire de densité variable et dépourvue de phénomènes inflammatoires.

Il s'agit d'une désintégration Myélinique atypique ; les graisses neutres aboutissants normaux de la dégradation myélinique ne se forment qu'en toute petite quantité. Il existe en outre une accumulation massive de déchets dont l'évacuation semble fortement ralentie. Disparition totale de l'oligoglie dans la substance blanche, même en dehors des zones dégénérées.

- Au niveau d'un nerf périphérique : on retrouve une démyélinisation avec stagnation sur place des déchets myéliniques sous forme de petites boules arrondies. Absence de réaction macrophagique.

- Au niveau de la rate, on trouve une prolifération en ilots de cellules réticulo-endothéliales, contenant une substance de surcharge ne prenant pas l'hématoxyline, mais se colorant en rouge par le Schiff-Motchkiss.

- Les mêmes granulations acidophiles sont retrouvées au niveau du foie, soit dans le cytoplasme de certaines cellules de Küpfer hyperplasiées, soit dans les noyaux tuméfiés de certaines cellules parenchymateuses.

Aucune altération n'a été retrouvée dans les autres organes.

Cette observation présente donc les caractères de la maladie de Greenfield. Mais son caractère familial permet de la rapprocher des observations de

Scholz. La découverte d'une maladie analogue chez d'autres membres de la fratrie ayant à la fois une dégénérescence myélinique étendue et une accumulation de produits atypiques de désintégration Métachromatique, a permis de classer de façon définitive cette observation dans le cadre des Leucodystrophies Métachromatiques.

Diezel et Richardson (1957) ont pu d'ailleurs reprendre les coupes de cet enfant et mettre en évidence les corps métachromatiques quatre ans plus tard. Celles-ci avaient été conservées dans le formol.

Observation n° 2

Alain NIED ... est le frère de Jacky NIED... il est né à terme. Son développement psychomoteur s'est effectué tout à fait normalement, au cours du premier âge.

C'est à dix-huit mois qu'il a commencé à présenter les premiers troubles. Et l'évolution de la symptomatologie s'est effectuée de façon tout à fait comparable à ce qui a pu être observé chez son plus jeune frère Jacky.

Successivement il a eu une contracture des membres inférieurs, puis des membres supérieurs, une détérioration intellectuelle secondaire et un nystagmus bilatéral.

L'évolution s'est faite vers la mort. Alain est décédé en 1949 à l'âge de trois ans et demi, dans un état de démence profonde et de contracture généralisée.

Les réactions sérologiques pratiquées chez Alain sont toujours restées négatives.

L'autopsie n'a pu être faite.

Son Père est bien portant, il appartient à une famille de dix-huit enfants, dont six sont morts en bas âge d'affections sur lesquelles il nous a été impossible d'avoir des renseignements. Deux soeurs sont mortes à l'âge adulte d'infection puerpérale, les autres frères et soeurs sont vivants et bien portants. Un frère et une soeur du Père ont perdu chacun deux enfants en bas âge, une autre soeur à un enfant qui présente une arrièration intellectuelle sans troubles neurologiques définis.

La Mère d'Alain et de Jacky est bien portante, elle aussi, elle a eu d'un mariage précédent deux enfants normaux âgés actuellement de vingt ans et dix-neuf ans. Et, elle aura deux autres enfants de plus. Joël MASS ... Dominique MASS ... Joël a maintenant sept ans, il se porte parfaitement bien. Son développement psycho-moteur s'est effectué normalement. Nous avons eu l'occasion de l'hospitaliser plusieurs fois dans le service, et n'avons noté aucun trouble neurologique. Son électroencéphalogramme est normal. Fond d'oeil et radiographies du crâne sont normaux. Une ponction lombaire pratiquée à titre systématique a permis d'examiner un liquide clair, contenant :

- 1 élément/mm^3
- 0,12 gr $^0/_{00}$ de protéinorachie.
- des sucres à 0,42
- et des chlorures à 118 M. eq.$^0/_{CC}$.

Dominique née le 21.3.57 est atteinte de la même maladie que ses ainés. Elle fait l'objet de notre observation n° 3.

Observation n° 3

Dominique MASS ... est née le 21.3.57. C'est le sixième enfant d'une famille bien éprouvée. Sa Mère à en effet perdu deux autres enfants (observations 1 et 2) de Leucodystrophie Métachromatique.

Après une grossesse sans histoire, elle est née à terme. Elle a crié de suite. Aucune réanimation n'a été nécessaire. Elle a tenu sa tête à quatre mois, mais ne tenait pas assise d'elle même quand elle a été amenée en consultation dans le service le 27.10.57.

Ce qui motivait cette consultation, c'était l'apparition chez elle depuis deux jours d'un tremblement oculaire de l'oeil gauche. La Mère assurait que ce même trouble avait inauguré la maladie des deux ainés.

Les constatations cliniques étaient alors les suivantes : l'enfant était en excellent état général, il frappait par sa dysmorphie faciale : le front haut et étroit. Psychiquement il était tout à fait normal. Il suivait les objets des yeux, souriait, attrapait les objets, les passaient d'une main dans l'autre, avant de les porter à la bouche. Il tenait sa tête, mais ne tenait ni assis ni debout. Les reflexes archaïques avaient tous disparus.

Les reflexes ostéo-tendineux étaient normaux et symétriques. On ne trouvait pas de signe de Babinski.

Enfin, il y avait au niveau de l'oeil gauche : un tremblement rotatoire variable dans son rythme et dans le temps.

Un examen ophtalmologique plus poussé permit de retrouver au niveau de l'oeil droit quelques rares secousses nystagmiformes et au niveau de l'oeil gauche : un nystagmus mixte : horizontal et rotatoire. Il n'existait pas de paralysie oculo-motrice. Les fonds d'yeux étaient normaux.

Quelques examens de routine ont alors été pratiqués :

. les radiographies du crâne sont normales. L'enfant a un crâne de volume normal.

. l'électroencéphalogramme montre un tracé paraissant trop lent pour l'âge de l'enfant, sans anomalie à vrai dire.

. un bilan lipido-protidique est normal :

- lipides : 6 gr
- cholestérol T : 1,82
  E : 1,26

. la chromatographie des urines est normale.

Et l'enfant sort sans traitement.

Six mois plus tard, son état est peu changé. Le tremblement oculaire de l'oeil gauche persiste comme au premier jour. L'enfant tient assise seule. Mais ne cherche pas à attraper les objets qu'on lui tend. Elle n'a pas de trouble du tonus.

Le Professeur Thieffry note : un gros retard moteur.

Un essai de thérapeutique par le cortancyl est entrepris.

Le 24.6.58, l'enfant à quinze mois : elle ne tient toujours pas debout.

A l'examen : on lui trouve une hypertonie sur le triceps sural gauche, une ébauche de clonus du pied gauche et un Babinski gauche. Cette hémiplégie gauche autorisera cependant la marche qui s'ébauchera deux mois plus tard.

A l'âge de deux ans, Dominique a de gros troubles neurologiques. Elle ne marche pas seule. Ses mains sont crispées et fermées en permanence. Si on l'a forcé à prendre un objet, elle a un tremblement intentionnel.

Au niveau des membres inférieurs, il existe une asynergie enfin le cutané plantaire est en extension des deux côtés. Elle a une taille normale, et un périmètre crânien normal.

Un électro-encéphalogramme montre un tracé peu actif sans anomalie pendant la veille et le sommeil.

Le 28.4.59, Dominique ne tient plus assise. La ponction lombaire montrait un liquide clair contenant :

. 1,10 gr $^{0}/_{00}$ d'albumine.
. 1 leucocyte/mm^{3}.
. 0,55 gr $^{0}/_{00}$ de sucre.
. et des chlorures à 118 M. eq $^{0}/_{00}$.

Une biopsie du nerf saphène interne lui est faite. Un fragment est prélevé et fixé dans l'acide osmique et inclus à l'Institut Gustave Roussy pour analyse au micro-électronique.

Un autre fragment est coupé à congélation. (Dr Lyon) et coloré :

"On constate une importante destruction des gaines myéliniques. Il apparait des granules métachromatiques dans les gaines et les macrophages périvasculaires au bleu de toluidine, violet de crésyl et thionine.

Cet aspect est typique de Leucodystrophie Métachromatique."

L'enfant est alors rendu à sa Mère. Et l'évolution de la maladie va se faire comme chez ses frères. Dans les mois qui suivent son corps va se fixer en un état de rigidité permanente, les membres inférieurs en extension, les membres supérieurs en flexion. Sur ce fond de rigidité permanente va survenir des paroxysmes au cours desquels l'enfant se met en opisthotonos. Ces accès lui arrachent des cris et ne sont nullement dimi-

nués par une thérapeutique gardénalique instituée en désespoir de cause.

Elle est morte dans un état de déchéance psycho-motrice avancé en octobre 1959 à deux ans et demi.

Sa maladie avait duré deux ans.

Pour des raisons psychologiques, nous nous sommes abstenus de demander la vérification.

Observation n° 4

Monique J ..., née le 4.5. 1955 d'un Père français et d'une Mère italienne, est le troisième enfant d'une famille dans laquelle n'existe aucun antécédent neurologique. Dans la fratrie deux frères sont morts, l'un à trois semaines et l'autre à deux mois au cours d'un syndrome hémorragique d'étiologie imprécisée. Elle a une soeur ainée bien portante.

La grossesse de la mère et l'accouchement ont été sans incident. Elle est née à terme, a crié de suite. Son poids de naissance était de 3.600 gr. Au cours des premiers mois le développement psychomoteur parait avoir été normal.

Les premiers troubles ont été remarqués à l'âge de seize mois alors que l'enfant marchait depuis peu. Sa démarche était instable et les chutes fréquentes.

Examinée à cette époque à l'hôpital Trousseau pour ses troubles de la marche, on lui trouve une hypertonie des membres inférieurs et un signe de Babinski bilatéral. Radiographies du crâne, fond d'oeil et l'électroencéphalogramme sont normaux.

A vingt-six mois, elle est vue en consultation à l'hôpital des Enfants-Malades, car sa paraplégie spasmodique s'est complétée. Elle présente une contracture importante de ses triceps suraux entrainant un equinisme fixé. Ses reflexes ostéo-tendineux sont vifs

et polycinétiques aux membres inférieurs. Elle a un babinski bilatéral. Ces troubles du tonus accompagnant un éveil psychique normal font évoquer le diagnostic de "maladie de Little".

Un électro-encéphalogramme à l'époque montrait un tracé altéré de façon diffuse, une rareté du rythme de base, mais aucun signe de localisation.

L'enfant rendu à sa famille va s'aggraver progressivement et huit mois après, le 19.3.58 à l'âge de trois ans doit être hospitalisé pour une quadriplégie spasmodique et une détérioration psychique.

L'enfant est immobile, réduite à la vie végétative. Ses membres inférieurs sont en extension, les pieds en equin. Les membres supérieurs en flexion forcée. La nuque est rejetée en arrière. Les muscles périvertébraux et abdominaux sont en état de contracture permanente. A intervalle régulier des pleurs accompagnent un renforcement tonique des contractures qui entrainent un opisthotonos. Ces crises surviennent spontanément à la fréquence d'une toutes les dix minutes ou sont déclenchées par la simple excitation cutanée. Elles disparaissent lorsdu sommeil.

L'examen permet de noter qu'aux membres inférieurs, l'hypertonie prédomine sur triceps et adducteurs et qu'aux membres supérieurs elle siège sur triceps et biceps. Les contractures semblent douloureuses. Les reflexes ostéo-tendineux sont vifs et symétriques, le cutané-plantaire est en extension des

deux côtés. L'enfant cligne des yeux au bruit et suit occasionnellement un objet des yeux pour un court instant. Mais il ne le saisit pas, il ne sourit pas. Le bruit et la lumière ne déclenchent pas de spasmes toniques. La déglutition est lente et l'alimentation difficile.

L'anéantissement intellectuel est profond. L'enfant ne parle pas, ne reconnait personne et semble indifférent au monde extérieur.

L'examen somatique est par ailleurs normal : le foieet la rate ne sont pas palpables. Il n'y a aucun trouble cardiaque ou pulmonaire. On note une hypertrichose importante sur les membres et le dos.

C'est donc le tableau d'une déchéance psychomotrice progressive, avec des troubles du tonus variables. Car la flexion brusque de la jambe sur la cuisse fait apparaître une hypertonie, alors qu'une hyperextensibilité peut être obtenue aux membres supérieurs comme aux membres inférieurs si un complet relachement de l'enfant est obtenu.

La ponction lombaire ramène un liquide clair, non hypertendu contenant :

- 2,80 gr/l d'albumine.
- 0,2 lymphocytes/mm³.
- 0,62 gr °/00 de sucre.
- et 118 M. eq °/00 de chlore.

Un encéphalo-gazeux (28.3.58) montre : une dilatation modérée de la corne frontale gauche sans déplacement du système ventriculaire.

Le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique est alors envisagé. Plusieurs recherches de produits métachromatiques dans les urines selon la technique d'Austin sont effectuées sans succès. Il est alors décidé de pratiquer la biopsie d'un nerf périphérique.

Un fragment du nerf musculo-cutané interne est prélevé à la face interne du bras. Une partie est fixée dans le formol à 10 % ; l'autre dans l'acide osmique pour étude au microscope électronique.

"Le fragment fixé dans le formol est coupé à congélation et coloré selon la méthode de Spielmeyer pour la Myéline, ainsi qu'au Scharlach, au bleu de toluidine, au violet de crésyl et à la thionine, sans aucune manipulation dans un solvant des graisses, ce qui aurait pour effet d'atténuer ou de faire disparaître la Métachromasie.

Sur la coloration myélinique, apparait par endroits une destruction segmentaire des gaines Myéliniques qui sont fragmentées et par endroit totalement décolorées.

Les débris Myéliniques ne se colorent qu'en rose pâle avec l'écarlate. Par contre, avec le bleu de toluidine la plupart d'entre eux prennent une coloration rouge vif. Avec le violet de crésyl additionné ou non d'acide acétique selon la méthode de Von Hirsch et Peiffer ils sont rouge brun et avec la thionine ils virent à un rouge très foncé.

Sur les coupes montées à la glycérine, ces couleurs persistent depuis dix mois, sauf pour la coloration à la thionine qui a viré au bout de quelques jours à une teinte verdâtre". (Dr Lyon).

Le 14.5.56 une biopsie cérébrale est faite pour confirmer le diagnostic :

"petit volet frontal droit - ouverture de la dure-mère. Prélèvement du cortex et de la substance blanche. Celle-ci paraît très dure".

Le fragment prélevé est coupé à congélation et coloré comme précédemment pour une part : l'autre partie est inclus dans la paraffine et coloré par l'hématoine-éosine et selon la méthode de Schiff.

L'examen histologique confirme le diagnostic posé sur les coupes du nerf.

Du point de vue ophtalmologique, le fond d'oeil restait normal.

Le 17.6.58 des rétractions tendineuses ont fixé ses avant-bras et ses cuisses en flexion. Elle est aveugle. Les photo-moteurs ne sont pas retrouvés. Un electrorétinogramme avait montré un tracé normal pour les deux yeux.

Son alimentation est de plus en plus difficile, mais son état trophique reste satisfaisant.

Le bilan lipido-protidique montre :

- protides : 86 gr
- albumine : 46 gr °/°°
- alpha : 17,50
- bêta : 12,70
- gamma : 9,80
- le cholestérol total : 1,72 gr °/°°
- estérifié : 0,90 gr °/°°
- le calcium est à : 108 mg
- le phosphore à : 43 mg

Le 15.12.58 - l'albuminorachie atteint : 3,20 gr °/°°.

L'electroencéphalogramme montre toujours des ondes lentes, polymorphes de 1-3 c/s diffuses auxquelles se surajoutent des rythmes rapides et des

points d'amplitude variable.

Une électrophorèse et une immunoélectrophorèse du liquide céphalo-rachidien sont entreprises (Dr Burtin). Elles permettent de voir : sérum, albumine, séromucoïde acide, 1 globuline faible, 2 globulines normales, augmentation des 1, petites quantités de globuline.

Cette composition diffère peu de celle d'un liquide céphalo-rachidien normal. La protéinorachie importante observée dans ce cas n'est que l'exagération de la protéinorachie normale.

L'amino-aciduric est normale.

Une électrophorèse urinaire est faite par Svennerholm. Elle montre une tache importante se colorant avec le crésyl-violet ou la rhodamine et une autre tache moins foncée. La fraction qui migre plus lentement que le sulfatide se rencontre dans tous les cas de Leucodystrophie Métachromatique et serait spécifique. Il n'est pas possible d'en établir la structure exacte pour l'instant. Il s'agit d'un dihexoside contenant du sulfate.

En février 1959, l'état de l'enfant est stationnaire. Il est nourri par gavage. Il a par moment des secousses de la tête et des mouvements pendulaires des yeux.

Un électroencéphalogramme montre des ondes lentes variables, tantôt des simples oscillations, tantôt des bouffées de 150 à 200 microvolts. La prédominance est tantôt droite, tantôt gauche. On relève quelques pointes sans localisation précise.

Pendant l'année 1959-1960, l'enfant a fait de nombreuses poussées thermiques restées inexpliquées. Pas d'infection pulmonaire ni urinaire. Bon état d'hydratation.

Il est décédé le 2 juin 1960 à l'âge de quatre ans et neuf mois au cours d'un accès d'hyperpyrexie.

Sa maladie avait duré trois ans et demi.

L'examen anatomique du système nerveux (Dr Bargeton) a pu être fait.

L'examen macroscopique a montré un certain degré d'atrophie cérébrale et un aspect grisâtre de la substance blanche hémisphérique.

L'étude histopathologique a mis en évidence les altérations caractéristiques de la Leucodystrophie Métachromatique :

a) - une démyélinisation grave, diffuse et symétrique de toute la substance blanche cérébrale et cérébelleuse.

b) - ces graves altérations myéliniques s'accompagnent d'une accumulation en grande quantité, dans toute la substance blanche, de produits lipidiques ne se colorant pas par le Scharlach, mais se colorant par le noir-soudan ainsi que par le P.A.S. et présentant une Métachromasie brune avec la technique au crésyl-violet acide acétique. La substance accumulée ayant les caractères histochimiques d'une glycolipide métachromatique se trouve soit à l'état libre dans les tissus, soit encore dans des phagocytes microgliaux et aussi quoique à un moindre defré dans les astrocytes proliférés.

c) - l'éclaircissement myélinique s'accompagne également d'une prolifération astrocytaire avec gliose fibrillaire. Par contre, l'oligoglie est rarefiée dans les zones blanches altérées et quelques fois a même complétement disparue.

d) - le lipide métachromatique accumulé surcharge également les corps neuronaux du noyau dentelé, ceux des noyaux moteurs des paires crâiennes, les cellules neuro-ganglionnaires de la substance réticulée des noyaux du pont et les neurones moteurs de la corne antérieure de la moëlle. Les corps neuronaux surchargés sont plus ou moins ballonisés, mais la surcharge n'atteint jamais l'aspect utriculaire gonflé et arrondi que l'on peut observer dans l'Idiotie Amaurotique infantile.

e) - il n'y a pas de raréfaction neuronale notable dans le cortex ni dans d'autres régions de la substance grise. Seul le thalamus fait exception à cette règle, où la grande raréfaction neuronale peut être attribuée vraisemblablement à une dégénérescence rétrograde.

f) - au niveau des nerfs périphériques, les mêmes altérations myéliniques ont été constatées qu'au niveau de la substance blanche centrale. La surcharge du produit métachromatique se retrouve ici surtout dans les cellules de Schwann et les macrophages périvasculaires.

g) - le lipide métachromatique accumulé dans le système nerveux surcharge également certains organes. Ainsi, une assez forte accumulation de produit métachromatique existe dans les histiocytes périportaux, les cellules de Küpfer et l'épithélium de canaux biliaires au niveau du foie. Une surcharge est également à noter au niveau des reins, localisée aux cellules épithéliales des anses de Henlé, des tubes contournés distaux et les tubes collecteurs. Les autres viscères ne présentent pas de surcharge du produit métachromatique.

L'étude histologique des globes oculaires et du nerf optique a été faite par les Drs Dhermy et Aron. Les techniques employées furent :

- d'une part, inclusion en paraffine et en celloïdine. Coloration par hématéine - éosine P.A.S. Loyez pour la myéline.
- d'autre part, des fragments de rétine et de nerf optique furent isolés et coupés en congélation pour être colorés par le crésyl-violet additionné d'acide acétique de Von Hirsch et Peiffer.

Au niveau du globe oculaire, les lésions sont localisées uniquement à la rétine. C'est la couche des cellules ganglionnaires qui est intéressée, et leur altération apparaît nettement après coloration au P.A.S. ou à la phtalocyanine de cuivre.

Les cellules ganglionnaires sont augmentées de volume, un peu ballonisées, surtout à la périphérie de la rétine, leur protoplasme d'aspect granuleux se colore en rose pourpre par le P.A.S. et en vert franc par le phtalocyanine de cuivre. Une métachromasie brune apparaît dans les cellules ganglionnaires après coloration par le crésyl-violet acétique.

Au niveau du nerf optique, les lésions sont identiques à celles rencontrées au niveau de la substance blanche du système nerveux central : démyélinisation et présence de corps arrondis de substance métachromatiques.

Au niveau des nerfs ciliaires, une démyélinisation rappelant celle rencontrée dans les nerfs périphériques est trouvée par la méthode de Loyez.

Observation n° 5

Marcelle QUA ..., est née le 31.1.52. C'est la deuxième enfant d'une fratrie de cinq. Sa soeur ainée à neuf ans et se développe normalement. (un de ses frères Yves présentera les mêmes troubles, mais plus précocément qu'elle). (cf. observation n°6).

Les parents ne sont pas consanguins. Sa Mère avait 27 ans lors de sa grossesse. Elle fait depuis l'âge de huit ans des syncopes. Le Père est bien portant ; une de ses demi-soeurs a deux enfants : l'un de treize ans qui fait depuis l'âge de cinq ans des crises convulsives et qui déjà petit avait des mouvements oculaires anormaux. Le deuxième à huit ans parle mal. Nous sommes sans nouvelles d'eux.

Marcelle est née à terme. Son poids de naissance était de 3.400 gr. Son éveil psycho-moteur s'est effectué normalement : premier sourire à un mois, elle a tenu assisse vers cinq mois, debout à un an, a marché à vingt-un mois. Elle est restée, dit sa Mère longtemps hypotonique, marchant penchée en avant. Elle a dit ses premiers mots vers dix-huit mois.

Au cours d'une grippe en juin 1957, elle fait quatre ou cinq syncopes sans rapport avec des poussées de fièvre. Au cours de ses incidents l'enfant devenait

pâle et toute molle. Elle n'a jamais présenté de manifestations cloniques. La durée des "crises" n'excédait pas quelques secondes.

Il y a huit mois Marcelle fréquentait encore l'école. Elle était en cours élémentaire de deuxième année, la première de sa classe. C'est en février 1959, alors qu'elle avait sept ans, qu'apparaissent les premiers signes : elle commence à avoir des troubles de la marche qu'on étiquette alors boiterie et des petits troubles de l'écriture.

En avril 1959, sa démarche devient franchement instable et elle fait des chutes fréquentes. Elle a dû mal à se relever quand elle tombe par terre. Mais son comportement intellectuel et affectif reste normal. Un tremblement intentionnel est net aux membres supérieurs et entraîne de la maladresse.

A sept ans et sept mois, c'est à dire, le 12.11.1959 l'enfant est adressé dans le service pour diagnostic.

L'examen retrouve un grand syndrome cérébello-spasmodique, la démarche de l'enfant est parfois raide et ébrieuse avec élargissement du polygone de sustentation. Il existe une adiadococinésie et une dysmétrie au niveau des membres supérieurs et inférieurs, et une hypertonie aux membres inférieurs avec rétraction discrète au niveau du tendon d'Achille ; il n'est pas noté de diminution de la force musculaire segmentaire.

Les reflexes ostéo-tendineux sont vifs et diffusés aux quatre membres et un clonus du pied est retrouvé à droite. Le cutané plantaire est en extension des deux côtés. Il y a un Rossolimo bilatéral.

La sensibilité superficielle et profonde est conservée. Les paires crâniennes sont normales, mais le reflexe vélopalatin n'est pas retrouvé ; la déglutition est difficile. Il n'y a pas de déficit de la vue et de l'ouïe. Les pupilles sont égales et se contractent à la lumière. Sa parole est lente et scandée.

La détérioration mentale est manifeste. Le niveau du Termann-Merril est de six ans et demi pour un âge réel de sept ans et dix mois. De plus dans les réponses, il existe des incohérences et des stérotypies verbales. Le reste de l'examen n'apporte aucun élément pathologique. Foie et rate sont de volumes normaux.

Marcelle présente donc un syndrome pyramidal et cérébelleux évoluant depuis dix-huit mois et s'accompagnant actuellement de détérioration intellectuelle. Le diagnostic de dégénérescence spino-cérébelleuse ne peut être retenu. Mais par contre l'évolution clinique et le tableau actuellement observé cadrent parfaitement avec celui d'une Leucodystrophie métachromatique.

Les radiographies du crâne et du squelette sont normales. Le Fond d'oeil ne montre aucune

anomalie. La ponction lombaire le 14.11.59 montre un liquide clair contenant :

. 2 éléments/mm^3
. 0,70 gr d'Albumine $^0/_{00}$
. 0,72 $^0/_{00}$ de sucre.
. 123 M.eq $^0/_{00}$ de chlore.

Il n'est pas trouvé de germe à l'examen direct et à la culture.

Dans les urines, on retrouve selon la méthode d'Austin, des corps métachromatiques. La chromatographie des urines pour des raisons techniques n'a pu être réalisée.

L'immuno-électrophorèse du liquide céphalo-rachidien a été faite par rapport à un témoin normal. Elle a permis de déceler :

. un sérum albumine
. globuline en quantité importante.
. plusieurs globulines. Une globuline abondante. (sidérophiline) et une autre faiblement présente. Apparemment les globulines ne sont pas élevées.

Ce liquide céphalo-rachidien est donc quantitativement proche de la normale, sans anomalies inflammatoires.

Une biopsie d'un nerf est faite pour confirmer le diagnostic. Il est prélevé au cou de pied.

- un fragment a été techniqué pour étude au microscope électronique. Il semble exister des corps métachromatiques dans les cellules de Schwann. Mais la fixation est mauvaise, ce qui rend douteux le résultat.

L'examen du fragment coupé en congélation montre :

"une dégénérescence segmentaire des gaines myéliniques. Des produits de désintégration myélinique sont dans les histiocytes. Il ne se colorent pas avec l'écarlate. Prennent une coloration rouge avec le violet de crésyl, brun verdâtre avec la thionine".

Il est noté un assez grand nombre de mastocytes dont la coloration métachromatique est différente de celle des produits de désintégration myélinique.

L'électroencéphalogramme montre un rythme de base de 4.7 c/seconde surchargé de nombreuses ondes lentes et aigües sans topographie précise prédominant surtout à droite et parfois à gauche. La réaction d'arrêt est médiocre. Aucune action de la S.L.I.

Ce tracé est donc désorganisé et peu réactif. Il n'y a aucun signe de localisation.

Une chromatographie des acides aminés urinaires est normale.

L'enfant est sorti du service nullement amélioré. Elle est décédée au cours d'un épisode infectieux six mois plus tard.

L'autopsie n'a pas été possible. Mais le diagnostic posé sur la biopsie nerveuse a pu être confirmé par l'étude anatomo-pathologique de son frère Yves mort de la même maladie.

Observation n° 6

Yves QUA ..., est de deux ans plus jeune que sa soeur Marcelle. Il est né le 9.2.53. Il a eu une naissance et une première enfance normales. Il a marché à quatorze mois et parlé dans les délais habituels.

C'est à quatre ans que sont apparus les premières difficultés à la marche. Et c'est pour celles-ci qu'il a été conduit au Professeur Christiaens à Lille.

A l'âge de cinq ans on constate qu'il a non seulement une démarche spastique mais encore un élargissement du polygone de sustentation. A l'examen on retrouve l'hypertonie musculaire responsable des troubles de la marche au niveau des membres inférieurs. Les reflexes de plus y sont vifs et polycinétiques. Il ne semble pas exister de gros déficit moteur, mais cette appréciation est génée par l'hypertonie. En tous cas les membres supérieurs sont normaux. Il n'y a aucun trouble sensitif, les paires crâniennes sont normales. L'intelligence également.

Hospitalisé une première fois à Lille, on lui fait :

- un fond d'oeil qui est normal.
- une ponction lombaire qui permet l'analyse d'un liquide céphalo-rachidien normal.

- l'électroencéphalogramme ne montre que des perturbations discrètes sans signification précise.
- une encéphalographie gazeuse injecte un système ventriculaire normal.

Le diagnostic suspecté est celui de maladie de Little.

A six ans, son état s'est considérablement aggravé. Il est réhospitalisé dans le même service.

Sa marche est devenue impossible sans soutien. Les troubles moteurs ont gagné les membres supérieurs. Il existe un syndrôme pyramidal bilatéral avec hyper-reflectivité tendineuse aux quatre membres et signe de Babinski bilatéral. Mais de plus on retrouve un syndrôme cérébelleux avec dysmétrie très nette aux membres supérieurs et inférieurs. Il n'y a pas de paralysie des paires crâniennes. Mais on retrouve une paralysie du velo-palatin occasionnant des troubles de la déglutition et une dysarthrie importante.

La détérioration mentale est maintenant indiscutable. On note une bredypsychie considérable, des pallilalies, des stéréotypies verbales. Le niveau mental est évalué à trois ans. L'incontinence sphinctérienne est totale.

. Le fond d'oeil est toujours normal.
. L'électroencéphalogramme montre quelques anomalies lentes et diffuses.
. Le liquide céphalo-rachidien cette fois est anormal. Il contient :

. 1,10 gr d'Albumine
. 0,8 éléments/mm^3.

Six mois plus tard l'enfant est devenu grabataire. Il est figé dans une attitude de rigidité, de décortication et n'a plus aucun signe d'activité intellectuelle.

La mort est survenue au domicile de ses parents à l'âge de sept ans et deux mois. La maladie avait duré trois ans.

Une autopsie a été possible permettant ainsi de poser le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique chez cet enfant et de confirmer celui diagnostiqué chez sa soeur par biopsie d'un nerf périphérique.

Etude anatomique (Dr Lyon)

L'autopsie viscérale n'a montré aucune anomalie macroscopique. L'aspect extérieur du cerveau est normal. A la coupe, la substance blanche des hémisphères cérébraux apparait semée de petites macules de teinte grisâtre. Les fibres sous corticales, le bras antérieur de la capsule interne et une mince bande

cernant le putamen sont colorés en noir. Tout l'axe blanc est ramolli avec par endroits notamment dans le centre ovale et le corps calleux de petits foyers nécrotiques. Il existe une dilatation modérée du carrefour et des cornes occipitales des ventricules latéraux. Le cortex est normal.

La substance blanche cérébelleuse a un aspect identique à celui des hémisphères cérébraux. Dans le tronc cérébral, la seule anomalie est un ramollissement du pied du pédoncule cérébral. La moëlle est normale.

Examen histologique du système nerveux.

Il a été pratiqué sur de grandes coupes des hémisphères cérébraux et du tronc cérébral colorés par les méthodes de Wolcke, Nissl, trichrome de Masson, hématéine - éosine, Mac Manus.

De nombreux fragments coupés à congélation ont en outre été prélevés à tous les niveaux du nevraxe ainsi que sur les nerfs périphériques et la rétine et les colorations suivantes ont été utilisées : Bielschowsky, Remont, Holzer, Hortéga lithiné, Schiff, écarlate, noir soudan, bleu de toluidine, violet de crésyl acétique ,thionine, Fontana, Triboudeau, Lillie et Turnbull.

Cerveau

Substance blanche : sur les préparations myéliniques la plus grande partie de la substance blanche des deux hémisphères est complètement décolorée. Dans tout le centre ovale, la capsule interne, le corps calleux à l'exception de son bec, la commissure antérieure, les radiations optiques, la démyélinisation est presque totale. Il ne persiste que quelques fibres très clairsemées, même très pâles et monoliformes. Quelques foyers de désintégration complète s'observent notamment dans le corps calleux, la capsule interne et au contact des fibres en U.

La bandelette optique et le faisceau longitudinal inférieur ne sont que partiellement détruits. Les fibres sous corticales en U, l'axe de T_1, les faisceaux lenticulo-caudés, les faisceaux radiés du putamen, le globe pâle, l'anse lenticulaire, le faisceau mamillo-thalamique, le pilier antérieur du trigone, le bec du corps calleux, la strie de Lancisi restent normalement colorés et las altérations des fibres myéliniques y sont discrètes et clairsemées.

Aux colorations argentiques, les axones bien que clairsemés restent visibles en assez grand nombre dans les régions démyélinisées. La substance blanche est le siège d'une gliose fibrillaire dense, bien visible aux colorations de Holzer et d'Hortéga.

Dans les zones démyélinisées, le nombre des oligodendrocytes est nettement réduit et la plupart des noyaux encore visibles sont très pâles, fragmentés ou picnotiques. Il nous a paru que certains d'entre eux contenaient des granulations métachromatiques. Une prolifération de cellules microgliales polymorphes se voit par endroits au voisignage des fibres sous-corticales.

Sur toute l'étendue de la substance blanche on observe un très grand nombre de volumineux amas granuleux arrondis, la plupart contenus dans des macrophages. Ils siègent non seulement dans les régions démyélinisées où ils sont disposés en larges couronnes centrées sur un vaisseau et en bande continue au-dessous des fibres en U ainsi qu'autour des noyaux gris centraux, mais aussi dans tous les faisceaux sans exception où les fibres myéliniques ne présentent pas de lésion notable. Les fibres gliales les enserrent étroitement dans leurs mailles. De plus il existe un fin semis de petits grains libres ou agglomérés à la surface des astrocytes et, dans les espaces de Virchow - Robin des macrophages chargés de produits pulvérulents disposés en rangs serrés.

Les volumineux corps granuleux, les fines granulations et les macrophages dans les espaces périvasculaires donnent aux différentes colorations

les réactions suivantes :

- incolores, gris ou noir à la coloration de Wolcke.
- rose pâle ou rouge à l'hématéine - éosine. Brun foncé ou bleu au Masson.

Sur les coupes à congélation, ils sont colorés en jaune pâle par l'écarlate et sont violemment métachromatiques : rouge vif avec le bleu de toluidine, rouge brun avec le violet de crésyl, brun foncé avec la thionine.

Ils virent au rouge vif à la coloration de Schiff et sont teintés en noir par le soudan-noir. Ils sont partiellement argyrophiles.

Des fragments coupés à congélation et colorés par le noir soudan, le Schiff, le bleu de toluidine et le violet de crésyl ont été immergés pendant vingt-quatre heures dans l'alcool éthylique à 70 %, l'acétone, la pyridine et le chloroforme Méthanol 2/1. L'extraction par les deux premiers solvants entraine peu de modifications de la couleur, alors que le pyridine et le chloroforme-Méthanol font disparaître complètement la métachromasie, mais laissent persister les lipides P.A.S. positifs.

Dans la capsule interne, le long du Putamen dans les fibres sous-corticales on voit de discrets amas de pigments, libres ou intra-histocytaires gardant à toutes les colorations une teinte brune ou noire.

Dans le cortex : les cellules neuro-ganglionnaires sont dans l'ensemble intactes. Mais les cellules de Betz et les cellules pyramidales dans le cortex frontal, temporal et dans le champ HD_3 de l'hippocampe présentent dans leur cytoplasme quelques granulations métachromatiques;les oligodendrocytes sont en nombre normal, l'oligoglie satellite contient fréquemment de petits amas métachromatiques. Il y a un astrogliose dans les couches profondes, d'assez nombreuses fibres myéliniques intra-corticales sont en voie dé dégénérescence.

Les leptoméninges sont normales.

Dans le noyau coudé, le putamen et le globe pâle, les faisceaux blancs radiés presque intacts aux colorations myéliniques contiennent dispersés entre leurs fibres de nombreux amas métachromatiques intramacrophagiques.

Dans le striatum, les grandes cellules sont légèrement distendues et leur cytoplasme est rempli de granulations métachromatiques. Les petites cellules sont intactes. Dans le globe pâle et la substance innominée, la surcharge lipidique est nette et de nombreuses cellules ballonisées sont en voie de dégénérescence.

L'avant mur et le noyau amygdalien sont indemnes.

Dans le thalamus, on note une très importante rarefaction cellulaire dans le noyau antérieur, le noyau ventral antérieur et la noyau ventro-latéral, le pulvinar. Les neurones sont très pâles quelques uns sont modérément surchargés de granulations métachromatiques. Ces noyaux sont le siège d'une gliose très importante.

Le corps genouillé interne est intact, alors que dans le corps genouillé externe toutes les cellules sont distendues et remplies de gros grains métachromatiques.

Le corps de Luys présente aussi une très importante surcharge intra-neuronale.

Dans l'hypothalamus, le noyau du tuber, le noyau latéral, le noyau paraventriculaire et le noyau hypothalamique postérieur on trouve une importante surcharge en produits métachromatiques alors que le noyau supra-optique est beaucoup moins touché.

Dans le corps mamillaire, les neurones sont normaux, mais il existe une gliose dense.

Tronc cérébral : le faisceau pyramidal est dégénéré sur toute sa hauteur, il y a des corps métachromatiques. Une gliose diffuse s'étend sur toute la hauteur du tronc cérébral. La plupart des neurones dans le pédoncule cérébral, la protubérance et le bulbe contiennent dans leur cytoplasme

de nombreuses granulations de lipides métachromatiques dont les réactions aux différents colorants, avant et après extraction par les solvants des graisses sont identiques à celles des amas granuleux de la substance blanche.

Dans le cervelet, on note une pâleur diffuse de toute la substance blanche. Les altérations des fibres myéliniques sont plus discrètes qu'au niveau du cerveau et les axones paraissent intacts. Les oligodendrocytes sont pâles et fréquemment picrotiques et il existe une gliose diffuse plus marquée au niveau du hile du noyau dentelé.

Dans le noyau dentelé : beaucoup de cellules sont détruites et les restantes sont gonflées par d'abondantes inclusions métachromatiques.

Il existe une raréfaction notable des cellules de Purkinje et beaucoup d'entre elles présentent des altérations importantes : chromatolyse avec pyenose nucléaire, rétraction, vacuolisation sans qu'il y ait de surcharge graisseuse. De nombreux axones présentent des dilatations en torpille. La couche de grains est normale.

Dans la moëlle : on observe une démyélinisation et une gliose des cordons pyramidaux directs et indirects et une pâleur de l'ensemble du cordon antéro-latéral. Les cordons postérieurs ne sont pas

démyélinisées mais le nombre des oligodendrocytes visibles est réduit. A tous les niveaux se voient des amas granuleux entre les fibres myéliniques.

Les cellules des cornes antérieures, les grandes cellules des cornes postérieures et celles de la colonne de Clarke sont remplies de granulations métachromatiques serrées.

Système nerveux périphérique.

L'examen a porté sur les racines rachidiennes, la queue de cheval, le sciatique et le nerf moteur oculaire commun, tous les nerfs examinés ont une pâleur modérée avec les colorations myéliniques avec dégénérescence segmentaire de quelques gaines. Il n'y a pas de modification des axones à la coloration de Bielschowsky, pas de fibrose.

Il existe de nombreux amas granuleux métachromatiques et Schiff positifs dans les cellules les uns allongés le long des fibres avec un gros noyau clair. Ils sont très vraisemblablement dans les cellules de Schwaun. Les autres sont des macrophages accumulés autour des petits vaisseaux et au voisinage de l'épinèvre. Sur des muscles du psoas et du droit supérieur on peut suivre ces lésions jusque dans les plus fines ramifications des nerfs

crural et moteur oculaire commun et sur une coupe de l'oeil on les observe sur un ramuscule du nerf ciliaire.

Dans les ganglions spineux on en trouve à un pôle de la cellule.

Oeil.

Le nerf optique est infiltré de nombreux macrophages contenant des lipides caractéristiques, dispersés parmi des fibres un peu pâles.

Dans la rétine les grandes cellules neuroganglionnaires sont bourrées de grains métachromatiques et Schiff positifs. Le reste de la rétine en particulier cones et batonnets est intact.

Muscles.

Pas de lésion dans le psoas.

Dans le muscle droit supérieur de l'oeil quelques fibres sont en voie de dégénérescence et d'envahissement macrophagique.

Viscères.

Sur des coupes à congélation : on note dans le rein des amas métachromatiques dans les cellules et la lumière des tubes contournés surtout dans l'anse de Heulé alors que le tube proximal parait intact.

Dans la vésicule biliaire, le pôle apical des cellules de l'épithélium vésiculaire est rempli de la même substance et des amas lipidiques libres sont emprisonnés dans les replis de la muqueuse.

La surrénale et le foie sont normaux.

Observation n° 7

Isabelle QU ..., est née le 27.4.1960. Elle est adressée à la consultation du service du Professeur Thiéffry à l'âge de vingt-six mois pour des troubles de la marche.

C'est la deuxième enfant d'une fratrie de trois. Ses deux frères âgés respectivement de quatre ans et trois mois sont bien portants ainsi que ses parents qui ne sont pas consanguins. On ne retrouve aucune maladie neurologique dans la famille.

Elle est née à terme, après une grossesse normale. L'accouchement a été difficile, on a utilisé un forceps. Elle pesait trois kilos.

Son développement psycho-moteur semble avoir été tout à fait normal. Elle a souri à un mois et demi, s'est assise à neuf mois, a tenu debout à un an. A deux ans elle a fait ses premiers pas. Mais d'emblée sa marche était incertaine, et par comparaison avec le frère ainé, les parents ont noté l'adynamie et l'hypotonie de l'enfant. Elle répugne à tout effort et reste le plus souvent assise ou allongée.

A l'âge de vingt-six mois (en juin 1962) l'enfant est examiné à la consultation. Les troubles de la marche apparaissent évidents. Elle écarte anormalement les jambes, a un léger dandinement, fait de fréquentes chutes. Ses pieds plats et un genu recurvatum bilatéral ne peuvent à eux seuls expliquer ces troubles. De plus la montée et la descente des escaliers est presque impossible même avec soutien. Couchée, l'enfant se relève avec difficulté comme un myopathe en se roulant sur le côté puis en prenant appui sur ses cuisses.

L'analyse de la force musculaire segmentaire permet d'objectiver une diminution de celle-ci sur les muscles proximaux de la racine des membres inférieurs et une hyperextensibilité de tous les groupes musculaires avec exagération du ballant du pied. Les masses musculaires paraissent très molles.

Aux membres supérieurs, l'hypotonie est également très importante, mais il n'y a pas de diminution notable de la force musculaire ni d'incoordination des mouvements. Les reflexes ostéo-tendineux sont abolis aux quatre membres. Le cutané plantaire se fait en flexion.

Il ne semble pas exister de troubles de la sensibilité bien que cet examen soit délicat à

cet âge. Il n'y a pas de douleur à la pression des masses musculaires, pas de Lasègue. Les paires crâniennes sont normales.

Le développement intellectuel n'est pas perturbé et le langage est normal pour l'âge de l'enfant. Aucune anomalie somatique autre n'est notée.

Un électromyogramme pratiqué sur le jumeau interne droit et gauche, le jambier antérieur gauche, montre des tracés plutôt petits, composés de potentiels brefs et de potentiels polyphasiques. Il n'y a ni potentiel de grande amplitude ni salve myotonique. Ce tracé difficile à interpréter est considéré plus en faveur d'une atteinte myogène que neurogène.

Une biopsie musculaire faite à la cuisse gauche revient normale.

Les taux de l'aldolase sérique (F.1.6.P. aldolase) et de la créatine-phosphokinase sont normaux.

F.1. 6.P aldolase : 0,57 (N1 0,4 $\pm$ 0,2)
créatine-phosphokinase : 0,24 M de sulstrat/heure/ml de sérum.
(N1 : 1,5 unités.)

Les radiographies musculaires ne permettent d'orienter ni vers une affection musculaire ni vers une affection neurogène.

Le 1.2.1963 - Isabelle est revenue car les troubles de la marche se sont aggravés. Son développement intellectuel parait s'effectuer normalement. Les constatations d'examens sont les mêmes que lors de sa première consultation.

Un nouvel électromyogramme donne des résultats identiques au premier.

C'est à partir du mai 1963 qu'apparaîtra une aggravation rapide de la symptomatologie. Et l'examen de l'enfant à trois ans et trois mois montre : que l'enfant ne tient plus debout, ne peut faire quelques pas qu'avec appui. Ne s'assied plus seule. La force musculaire est diminuée aux quatre membres avec amyotrophie des racines. Il existe une hypotonie du tronc. Les réflexes ostéo-tendineux et cutanéo-abdominaux sont abolis. Le reflexe cutané plantaire se fait maintenant en extension des deux côtés et l'on constate une hypertonie discrète des deux triceps suraux. Les sphincters sont incontinents.

Le faciès est inexpressif, la voix lente, monocorde, scandée, la déglutition difficile. Il n'y a pas de cécité ni de surdité. Les fonds d'yeux sont normaux.

La dégradation intellectuelle est évidente.

L'électroencéphalogramme (le 13.6.63) montre un rythme de base de 5-6 c/s diffus, surchargé d'ondes lentes nombreuses, plus amples, bilatérales.

Le liquide céphalo-rachidien contient :

- 2 leucocytes/mm^3
- 0,80 gr de protéinorachie $^0/_{00}$
- 0,62 M. eq $^0/_{00}$ de glucose
- 120 M. eq de chlore

Un nouvel électromyogramme est fait :

"Les tracés de contraction volontaire du jambier antérieur droit et du quadriceps droit sont normaux sur de nombreux points examinés. On remarque cependant des zones intermédiaires dans le tracé du quadriceps. Le tracé du pédieux est par contre franchement intermédiaire. Les potentiels sont souvent polyphasiques, leur durée est augmentée. Leur amplitude est tantôt moyenne, tantôt légèrement agrandie.

Les vitesses de conduction ont été mesurées sur les fibres destinées au muscle pédieux, entre creux-poplité et cou de pied. Les vitesses des fibres les plus rapides sont situées entre six et neuf/mètres/second. L'étalement des réponses est très important, surtout en stimulation haute, où la durée est de 20 à 30 millisecondes (réception bipolaire intra-musculaire). Les réponses en stimulation basse ont une durée de 8-14 millisecondes. Les latences distales ont des valeurs différentes suivant les points examinés : 7-15 millisecondes". (Dr Chaumont et Lerique).

Biopsie nerveuse : (Dr Lyon).

"L'examen histologique d'un filet du nerf musculo-cutané prélevé à la cheville est coupé à congélation montre une démyélinisation partielle, segmentaire et la présence de nombreux amas métachromatiques dans les celluls de Schwann et les macrophages".

Une recherche de Sulfatides dans les urines (Pr J. Polonovski) :

- séparation des sédiments urinaires par centrifugation.
- extraction par le chloroforme-méthanol.
- formation de fluff selon Svennerholm.
- chromatographie du fluff solubilisé dans le méthanol selon Jatzkewitz.
- coloration au bleu de toluidine selon Austin, met en évidence une substance métachromatique de Rf correspondant à un échantillon de sulfatide témoin.

L'enfant est revu en septembre 1963 à trois ans et cinq mois.

Il a une tétraplégie spasmodique. Ses membres inférieurs sont en extension, les membres supérieurs en flexion-pronation. L'enfant ne parle plus et présente une importante dysphagie.

Une nouvelle ponction lombaire ramène un liquide clair contenant :

- 1,30 gr $^{0}/_{00}$ d'albumine.
- 4 leucocytes/mm^3

Un quatrième examen électrique (le 12.9.63) montre :

" le quadriceps a un tracé qui n'est jamais riche, d'amplitude normale ou un peu faible ; les potentiels sont réguliers. Le jambier antérieur présente un tracé le plus souvent riche, par endroit cependant de type intermédiaire avec quelques crochetages. Par stimulation du nerf sciatique poplité externe, on obtient une réponse légèrement polyphasique, mais non étalée après un délai d'environ douze ms.

Le muscle pédieux présente un tracé intermédiaire souvent pauvre, avec potentiels dont l'amplitude atteint 2 mv et par endroits, crocheté ou même franchement polyphasique. Par stimulation on remarque surtout un très important ralentissement de la vitesse de conduction intéressant en particulier le segment distal puisque la latence dépasse 40 ms. La réponse n'est pas étalée. Il n'a pas été possible de mesurer de façon satisfaisante la vitesse de conduction sur la jambe car les seuils de stimulation sont très élevés et les réponses petites, difficilement comparables". (Dr Chaumont).

Conclusion : on trouve comme à l'examen précédent une très importante élévation des seuils de stimulation des troncs nerveux avec ralentissement extrême des vitesses de conduction distales ; tout ceci contraste avec un tracé à contraction volontaire assez bien conservé mais bien plus déficitaire qu'à l'examen précédent.

L'enfant repris par sa famille est décédé en février 1964 à l'âge de trois ans et dix mois.

Observation n° 8

Benoit H ... est d'origine martiniquaise. C'est le cinquième enfant d'une famille de six. Ses deux frères et ses trois soeurs ont des âges échelonnés entre huit ans et dix mois. Ils sont tous bien portants. La mère a vingt-cinq ans, le père a soixante-cinq ans. Il est hospitalisé pour une artériosclérose grave. Ses parents ne sont pas consanguins.

Après une grossesse normale, Benoit est né à terme. Son poids de naissance était de quatre kilos. Il n'a pas crié de suite, avait une cyanose importante en rapport vraisemblablement avec une double circulaire du cordon. Cette anoxie périnatale n'a cependant pas entravé le développement psycho-moteur de l'enfant qui s'est effectué normalement jusqu'à dix mois.

A douze mois, la mère observe que l'enfant ne progresse plus et entre le douzième et le vingt-quatrième mois on assiste même à une regression de ses acquisitions motrices alors que son développement intellectuel est peu touché. Successivement il ne peut plus tenir debout puis assis.

A vingt-cinq mois il est hospitalisé dans le service le 29.8.62. C'est un enfant de race noire qui pèse dix kilos pour 89 cms.

Il est grabataire, ne tient ni assis ni debout. Si on l'assied il redresse la tête, mais celle-ci est alors agitée de larges oscillations.

Les membres inférieurs sont le plus souvent fixés en extension et adduction, les pieds en varus equin. Cette contracture cède à la mobilisation passive pour faire place à une hyperextensibilité musculaire manifeste, sauf au niveau des adducteurs qui sont rétractés en permanence. Spontanément l'enfant arrive à plier les différents segments de membres ; il n'y a de paralysie complète dans aucun groupe musculaire.

Il existe un signe de Babinski et un signe de Rossolimo bilatéral ; par contre les reflexes rotuliens et achilléens sont abolis. Aux membres supérieurs il n'y a pas de modification notable du tonus ni de la force musculaire mais les reflexes ostéo-tendineux sont abolis.

Lorsque l'enfant exécute des mouvements automatiques ou plus rarement volontaires, il apparait un tremblement intentionnel et une incoordination motrice.

Il n'y a pas d'atteinte des paires crâniennes mais la mastification et la déglutition sont lentes et difficiles. Le reflexe velo-palatin est aboli. Les reflexes médians de la face sont exagérés.

Dans toutes les positions du regard on note un nystagmus pendulaire. Celui-ci avait déjà été remarqué par la mère avant l'hospitalisation de l'enfant. La vision parait conservée. L'enfant suit un objet des yeux. Ses pupilles sont en Mydriase bilatérale, le reflexe photomoteur est conservé. Le fond d'oeil montre des papilles à bord net et de coloration normale, les deux macula ont une couleur gris-verdâtre singulière.

L'enfant réagit au bruit et à l'appel de son nom. Le cochléo-palpebral est présent.

Il n'est pas possible d'apprécier l'état de la sensibilité mais cependant la mobilisation des membres et la manoeuvre de Lasègue semblent douloureuses provoquant des cris et des pleurs prolongés. Ces cris surviennent indépendamment de toutes les incitations, la nuit surtout, ils semblent traduire la présence de violentes douleurs.

L'incontinence sphinctérienne est totale.

La dégradation intellectuelle est relativement moins importante que l'infirmité motrice L'enfant prononce quelques mots mais est incapable de faire des phrases. Il éprouve peu d'intérêt pour le monde extérieur et son attention est très labile.

Le tracé électro-encéphalographique est subnormal ne montrant que de très discrètes anomalies lentes postérieures.

Une cholecystographie est faite le 17.10.62. Elle a permis d'injecter la voie biliaire principale, mais la vésicule est exclue.

Une étude complète de la fonction rénale (Pr Ag. Royer) n'a pas révélé d'altération du fonctionnement tubulaire. Une biopsie rénale a montré cependant des dépôts de lipides métachromatiques dans les cellules de l'épithélium tubulaire.

La biopsie d'un fragment du nerf musculo-cutané à la cheville, coupé à congélation et coloré au violet de crésyl acétique a montré une destruction partielle des gaines myéliniques et des dépôts métachromatiques dans les macrophages autour des vaisseaux et dans les cellules de Schwann.

La chromatographie du sédiment urinaire a montré la présence de Sulfatides.

Le 18.11.62 : l'enfant fait une crise convulsive localisée à l'hémiface gauche, avec déviation de la tête et des yeux vers la droite. Son arbre trachéo-bronchique parait très encombré et l'on se demande si il n'a pas fait une fausse route et un accident neurologique secondaire par anoxie cérébrale.

Une nouvelle ponction lombaire faite le 17.5.63 montre un liquide contenant :

. 5 éléments
. 1,30 gr d'Albumine
. 0,46 gr °/00 de sucre
. 120 M. eq °/00 de chlore.

Une électrophorèse du liquide céphalo-rachidien est faite par le Dr Lowenthal en agar elle montre :

. 4,3 % de préalbumine
. 43,4 % d'albumine
. et ensuite 2 fractions d'alpha avec 13,8 et 8,8 %.
. 15,6 % de bêta et 2,7 de gamma globulines.
. 11,4 % de gamma globulines.

Il y a donc dans ce liquide deux anomalies :

- augmentation des alpha globulines rapides qui est considérable.
- augmentation des gamma globulines qui porte surtout sur les gamma globulines de motilité moyenne et du type sérique.

Un nouvel électromyogramme est fait le 10.3.63 par le Dr Lerique :

"Il n'a pas été possible de répeter à cet examen la mesure de conduction sur le nerf sciatique poplité externe, car ce nerf est devenu trop excitable. On a pris cette fois pour test au membre supérieur droit les filets du nerf cubital qui innervent l'adducteur du V sur une distence de 12 cm, avec un temps de conduction de 17 millisecondes. On obtient pour ce nerf la vitesse de 7 métres/seconde.

L'électromyogramme de contraction volontaire du même adducteur du 5 éme doigt est de type élémentaire avec augmentation de fréquence des potentiels (20-22 c/s).

Les radiographies du squelette sont normales.

Il ne présente pas d'anomalies sanguines.

L'enfant a été repris par sa mère, dix mois après son hospitalisation. Nous n'avons pas eu de nouvelles de lui depuis.

Observation n° 9

Christine B ... originaire de la Réunion est adressée dans le service le 16.2.64 à l'âge de cinq ans et trois mois pour paralysie des membres inférieurs. Elle est née sans incident après une grossesse normale. Elle pesait 2. 900 gr à la naissance. Ses deux frères âgés de trois ans et de six mois sont bien portants. Ses parents ne sont pas consanguins. Son père a 33 ans, sa mère a 30 ans. On ne retrouve aucune maladie neurologique dans le famille.

Le développement psycho-moteur de l'enfant a été normal pendant les trois premières années de sa vie. C'est à quatre ans en effet que sont apparus les troubles de la marche. Ils semblent qu'ils se soient installés très progressivement. On a parlé au début de "faiblesse" des membres inférieurs.

En octobre 1963, elle ne tient plus debout seule, et quant on la soutient elle a tendance à se mettre sur la pointe des pieds. En décembre, l'enfant ne peut plus s'asseoir, ne tient assis que callée avec des oreillers, elle est dysarthrique et incontinente. En janvier 1964, les membres supérieurs sont atteints aussi : la motilité spontanée est pauvre. La dysarthrie va s'accentuant, l'enfant ne parle plus que par monosyllabes. La

compréhension reste cependant bonne. La déglutition et la mastication deviennent difficiles.

Le 16.2.64, l'enfant est hospitalisé dans le service. Elle a cinq ans et trois mois. Elle est en bon état trophique. Elle mesure 105 cm et pèse 13.600 gr.

Etendue sur le dos, ces membres inférieurs sont en extension et adduction, ses pieds en varus equin. Les membres supérieurs sont le plus souvent en demi-flexion ; néanmoins, l'extension des membres supérieurs et même la manipulation d'objets placés à sa portée restent possibles. Quant on relève l'enfant, elle ne tient pas assise,,pas plus qu'elle ne tient debout et sa tête reste ballante. Soutenue par les aiselles, elle ébauche quelques pas en même temps qu'apparaissent des mouvements d'adduction et d'enroulement avec hyperpronation des membres supérieurs.

A l'examen : il existe une contracture du type pyramidal de la loge postérieure des jambes, les pieds sont fixés en varus equin. Aux membres supérieurs on retrouve une pronation à ressort ainsi qu'une importante hypertonie des muscles de la ceinture scapulaire.

Toute tentative de mobilisation arrache des cris à l'enfant et exagère l'attitude de décortication. La rotation forcée de la tête provoque inconstamment un reflexe de Magnus et Klein.

L'étude précise de la force musculaire est difficile mais il ne semble pas exister de déficit. Il n'y a pas d'amyotrophie ni de fasciculation. Les reflexes ostéo-tendineux des membres supérieurs sont normaux ; les rotuliens sont présents, les achilléens sont polycinétiques et il existe un clonus inépuisable du pied. Le reflexe cutané-plantaire se fait en extension des deux côtés. Si l'on incite l'enfant à faire un mouvement volontaire de ses membres supérieurs on aperçoit un fin tremblement intentionnel. Il n'est pas possible d'explorer la sensibilité objective. On peut cependant affirmer que les stimuli douloureux sont sentis sur tout le corps.

Il n'y a aucune atteinte des paires crâniennes. La motilité oculaire intrinsèque et extrinsèque est normale. Il existe des troubles de la déglutition qui obligent à une alimentation semi liquide. Le reflexe Masseterin est exagéré, le voile se contracte bien. Le Nauseeux est présent.

L'enfant n'est pas sourd. Il réagit au bruit. Et on retrouve un cochléo-palpébral.

Il n'est pas aveugle. Ses pupilles sont égales et réagissent à la lumière. L'examen ophtalmologique montre des papilles normales. Les régions maculaires sont grisâtres avec une macula paraissant rouge au centre, mais cet aspect ne peut être considéré avec certitude comme pathologique.

La détérioration intellectuelle est évidente. Le faciès est figé et inexpressif, le langage nul. Il tourne par moment la tête à l'appel de son nom et suit brièvement des yeux un objet sans pour cela essayer de le saisir.

L'incontinence sphinctérienne est totale.

Le reste de l'examen somatique est normal. Il n'y a pas d'atteinte cardio-pulmonaire. Pas d'hépato-splénomégalie.

L'électroencéphalogramme montre un rythme de base de 5,7 c/s peu net, diffus. Il y'a des ondes lentes amples de 2 à 3 c/s plus nombreuses yeux fermés que yeux ouverts, tantôt à maximum gauche, tantôt à droite, en avant ou en arrière.

Les radiographies du crâne sont normales.

La ponction lombaire ramène un liquide clair contenant :

- 0,90 gr de protéinorachie.
- 36 éléments dont 29 % de cellules endothéliales.
- 32 % de lymphocytes.
- 39 % de polys non altérés.
- les sucres sont à 0,85 %.
- et les chlorures 131 M. eq. °/00.

Une recherche des sulfatides urinaires est faite chez le Pr Polonovski :

- séparation des sédiments urinaires par centrifugation.
- extraction par chloroforme-méthanol.
- formation du fluff selon Svennerholm.
- chromatographie du fluff solubilisé dans le méthanol selon Jatzkewitz.
- coloration au bleu de toluidine selon Austin.

"présence d'une substance métachromatique de Rf correspondant à un échantillon de sulfatides témoin".

Un électromyogramme est fait dans le service du Pr Ag. Lefebvre :

"Contraction volontaire. Le tracé du pédieux droit est de type intermédiaire ; l'amplitude des potentiels est légèrement augmentée mais ne dépasse pas 2 mv et souvent ceux-ci sont polyphasiques. Les tracés du jambier antérieur et du jumeau interne, du triceps droit ne présentent pas de modification notable de l'amplitude.

Vitesse de conduction : la durée mésurée sur les fibres destinées au pédieux, entre le creux poplité et cou de pied avec reception intra-musculaire dans le muscle pédieux droit est très ralentie, environ 14 à 17 mètres/seconde avec étalement de la réponse d'environ 20 % en stimulation haute, la durée est de 10 à 14 m/s en reception bipolaire".

Une biopsie nerveuse est faite à la cheville. Prélèvement d'un filet du nerf musculo-cutané. Examen au microscope après congélation et coloration au violet de crésyl. On note une destruction segmentaire des gaines de myéline et la présence d'amas métachromatiques brun-rouge dans les macrophages groupés autour des vaisseaux et dans les cellules de Schwann.

Une cholecystographie faite par voie orale, a permis d'opacifier la vésicule. Elle est de dimension normale, les délais d'évacuation du produit de contraste sont corrects.

Le gamma-encéphalogramme est normal.

L'enfant a été repris par sa famille ; une enquête pratiquée en janvier 1966 a permis d'apprendre que l'enfant est toujours vivante.

Le reste de la fratrie est normal.

Rapatriés en février 1963, ils consultent car loin de s'amender, les troubles progressent ... on parle de séquelles de poliomyélite et on adresse l'enfant au centre de rééducation de Giens où il restera deux mois : novembre et décembre 1963.

En juin 1964, l'enfant présente brutalement de la fièvre : 40°, une raideur méningée. On porte le diagnostic de Méningite et on lui fait une ponction lombaire qui montre :

. six éléments
. 0,60 gr d'albumine

En 48 heures tout redevient normal.

En juillet 1964, le pied gauche également bute et l'enfant steppe des deux côtés. On le réexpédie à Giens et on le rééduque sans succès.

Un mois après en effet il doit être transporté à Lyon pour une paraplégie spasmodique, un tremblement des mains, des troubles du langage.

L'examen neurologique pratiqué dans le service du Pr Girard objective d'importants troubles neurologiques.

Il a une paraplégie spasmodique avec equinisme bilatéral.

Un syndrome cérébelleux bilatéral avec dysmétrie et quelques tremblements intentionnels. Des troubles sphinctériens et surtout une regression psychique.

Observation n° 10

Claude RIZ ..., est né le 4 mars 1959. Son père et sa mère rapatriés d'Algérie ont 44 ans. Ils sont consanguins. C'est le dernier d'une famille de cinq. Ses frères et soeurs sont bien portants.

Il est né à terme
A crié de suite
Son poids de naissance était de 4.350 gr
Son développement psycho-moteur s'est effectué normalement jusqu'à un an.

C'est lors des premiers pas à l'âge de quatorze mois que l'attention des parents a été attirée. Claude d'emblée marchait mal. Son pied droit butait à la marche dans le moindre obstacle et ses chutes étaient fréquentes.

Par suite des événements d'Algérie, il n'a pas été possible aux parents de s'occuper de ce trouble considéré comme mineur puisqu'il n'empêchait pas l'enfant de courir et de se développer.

L'enfant auparavant vivant, bavard, drôle est devenu passif, lent, tranquille. Le Q.I. objective : dix-huit mois de retard.

Les troubles du langage sont importants. La parole est lente et monotone. Le vocabulaire est pauvre. Mais il n'existe aucun trouble de la compréhension.

Des examens complémentaires de routine sont pratiqués :

- le fond d'oeil est normal.
- les radiographies du crâne également.
- l'électroencéphalogramme montre : des composantes lentes bioccipitales.
- la ponction lombaire ramène un liquide clair, non hypertendu contenant :
  - 1,70 gr d'albumine
  - 2 éléments
  - 0,64 gr de glucose
  - 7,02 de chlorures.

Une ventriculographie est faite pour écarter une tumeur cérébrale. Elle ne montre pas d'anomalie.

L'enfant en quête de diagnostic est adressé dans le service où il entre le 25 novembre 1964.

Claude a alors cinq ans et demi. Il a une paraplégie spasmodique en extension. Ses pieds sont en varus equin. La marche est impossible et il ne tient assis que callé avec des oreillers.

Il est bien difficile d'apprécier la force musculaire au niveau des membres inférieurs, car il existe déjà d'importantes rétractions, mais il persiste une motilité possible des régions proximales. Aux membres supérieurs il n'y a pas de paralysie. La sensibilité superficielle et profonde est conservée.

Les reflexes ostéo-tendineux sont normaux aux membres supérieurs. Les rotuliens sont vifs et polycinétiques mais non diffusés. L'achilléen droit n'est pas retrouvé.

Il y a un signe de Babinski bilatéral.

Les reflexes médians de la face sont conservés ; il n'y a pas de libération du palmo-mentonnier.

L'enfant semble mal voir, mais son photomoteur marche. Il reconnait son père. Parle mal. S'exprime que par quelques mots. L'examen somatique est normal.

Le fond d'oeil est normal.

La ponction lombaire montre :

. 4 éléments/mm^3
. 0,80 gr $^0/_{00}$ d'albumine
. 4,45 gr de chlorures
. 0,65 gr $^0/_{00}$ de glycorachie

L'enfant est testé à nouveau au Brunet-Lezine et au Termann-Merril ; ce qui permet d'objectiver un retard de quatre ans. Pour le langage et la compréhension le retard est de trois ans.

Il s'agit donc d'un enfant qui a présenté une paraplégie spasmodique à début pseudo-myopathique, qui a aux membres supérieurs un petit tremblement et enfin une regression intellectuelle lentement évolutive. Le diagnostic de Leucodystrophie paraissait possible.

Une recherche de Sulfatides dans les urines de 24 heures est faite : (Dr J. Polonovski)

- séparation des sédiments urinaires par centrifugation.
- extraction par chloroforme-méthanol.
- formation du fluff selon Svennerholm.
- chromatographie de la phase chloroformique selon Svennerholm.
- coloration au violet de crésyl selon Svennerholm.

Elle objective la présence d'une substance métachromatique de Rf correspondant à un échantillon de sulfatides témoin.

La biopsie d'un nerf périphérique confirme le diagnostic. Le fragment de nerf examiné montre de grosses altérations myéliniques. De nombreuses gaines sont complètement ou partiellement démyélinisées. Par endroits, celles-ci sont boursouflées, granuleuses

et présentent au crésyl-violet acide ácétique une coloration métachromatique brune.

Un produit granuleux également métachromatique surcharge les cellules de Sshwann et certains macrophages situés entre les fascicules nerveux.

Un électromyogramme est fait chez le Pr Sherrer.

L'examen de stimulation ne montre pas d'anomalie notable chez un enfant dont il est difficile d'obtenir l'inactivité motrice. La stimulation des muscles par le nerf (cubital,sciatique poplité externe) semble nécessiter des intensités élevées. Ceci joint à la motricité spontanée de l'enfant n'a pas permis de mesurer les vitesses de conduction. Dans les muscles explorés (jambier antérieur, deltoïde gauche, hypothènar gauche, quadriceps) il y a de la fibrillation électrique au repos.

Conclusion : la présence de fibrillation électrique est l'élément sur lequel on peut baser le diagnostic d'une atteinte neurogène périphérique.

Le 9.12.64 - l'enfant reste encore attentif à l'entourage. Il sourit, suit des yeux. La convergence est parfaite ; les mouvements de latéralité et de verticalité des globes oculaires ne sont pas limités.

Mais il est animique. Il a une importante sialorrhée expliquée par de gros troubles de la déglutition. Il faut le nourrir par sonde gastrique. La dysarthrie est plus nette encore.

Les membres inférieurs sont fixés en hyperextension. Mais la mobilité des membres supérieurs est conservée. Les reflexes rotuliens ne sont plus retrouvés. Il existe un signe de Babinski bilatéral. Mais par contre, la sensibilité parait normale.

L'exploration du fonctionnement rénal est normale.

La numération formule sanguine également.

La cholangiographie ne permet pas d'opacifier la voie biliaire.

L'électroencéphalogramme montre un tracé irrégulier et polymorphe net prédominant à droite en particulier sur les régions temporo-pariéto-occipitales.

Une vitesse de conduction est faite par le Dr Lerique :

"Il n'a pas été possible de faire des mesures de vitesse de conduction aux membres inférieurs parce qu'il n'a pas été possible d'obtenir de réponses des muscles du pied par stimulation des troncs nerveux.

Par contre à l'avant-bras on a pu mesurer la vitesse du nerf médian qui est abaissée à 15 m/s et celle du nerf cubital qui est abaissée à 17 m/s".

Pour ces deux nerfs la forme des réponses électriques est assez peu modifiée lorsqu'on passe de la stimulation basse à la stimulation haute.

Il existe donc un très important abaissement des vitesses de conduction puisque le chiffre normal au membre supérieur se situe au-dessus de 40 m/s.

L'enfant à la demande des parents a été adressé à l'hôpital de Valence. Il n'a tiré aucun bénéfice d'une vitaminothérapie B-6.

Il est décédé le 31 janvier 1965 au cours d'un état de mal convulsif.

Observation n° 11

Frédéric SCR ... est né le 21 juin 1962. Il est entré dans le service pour un important retard psycho-moteur en mai 1964.

C'est le cinquième d'une fratrie de cinq. Il a deux soeurs : une de douze ans et une de onze ans et deux frères jumeaux âgés de dix ans. Ils sont tous bien portants.

Les parents n'ont aucun lien de parenté et lors de la conception de l'enfant la mère await 40 ans et le père 38 ans. Tous deux sont en bonne santé ; parmi leurs collatéraux et ascendants, on ne trouve aucune tare.

Après une grossesse sans histoire, Frédéric est né à terme. Il a crié de suite, pesait 3.500 gr. Il n'a pas paru retardé à ses parents ; il a souri à un mois, s'est tenu assis seul à six mois et demi et dès dix mois il arrivait à marcher soutenu dans son youpala.

En février 1963, il présente un épisode de déshydratation aigü qui motive son hospitalisation. Il aurait alors fait une crise convulsive ; mais on ne connait rien sur son mode de survenue, ni sur son déroulement. Il sort au bout de quelques jours sans

traitement. Un tel épisode ne se reproduira pas.

En juillet 1963, on note qu'il a un strabisme convergent. On est certain qu'il n'existait pas avant.

En septembre 1963, l'enfant ne marche toujours pas seul, il a quinze mois. Il se fatigue et ses jambes sont courbées anormalement ; il a un genu-recurvatum.

Cette "paresse" ne va cesser de progresser les mois suivants. Il ne va plus pouvoir se tenir debout, deux mois après il ne tiendra plus même assis et éprouvera de la difficulté à tenir sa tête.

Un nouvel épisode diarrhéique en mars 1964, amènera une nouvelle hospitalisation, on en profitera pour lui faire un bilan neurologique.

La ponction lombaire est normale.

L'électroencéphalogramme montre : "une discrète asymétrie dans les deux régions postérieure ; la droite est plus lente et plus ample".

Un examen électrique musculaire met en évidence une importante hypoexcitabilité galvanique et faradique diffuse à tous les muscles des membres inférieurs sans lenteur de la secousse et sans réaction galvanotonique.

Il existe un retard psychique important qui n'a pas été chiffré.

C'est à l'âge de deux ans, le 28.5.64 que Frédéric entre dans le service.

Il ne marche pas.

Il ne tient pas assis.sans appui.

Peine à tenir sa tête.

Debout il a tendance à prendre une position en equin, et ne parvient pas à conserver longtemps la station debout, il s'affaisse au bout de quelques instants.

Aucun reflexe ostéo-tendineux n'est retrouvé. Mais par contre l'existence d'un syndrome pyramidal bilatéral ne fait pas de doute : il a un Rossolimo et un signe de Babinski bilatéral.

Son état de conscience parait normal. Il parait voir et entendre. Il participe à l'examen avec hostilité. Il n'a aucun trouble de la déglutition. Mais par contre un strabisme convergent. Il n'a pas de mouvements oculaires anormaux.

Son front est bombé. Son périmètre crânien est de 52 cm. Ses fontanelles sont fermées.

Le tableau est donc celui d'une lente déchéance motrice avec composante hypotonique prédominante mais syndrome pyramidal-bilatéral. Phénomènes apparus secondairement après un développement moteur normal.

Une ponction lombaire est refaite dans le service. Elle montre que le liquide céphalo-rachidien contient en fait :

. 1 élément/mm^3
. une albuminorachie à 0,60 gr °/°°.
. des chlorures à 7,25 gr °/°°.
. une glycorachie à 0,85 gr °/°°.

Le fond d'oeil objective un léger flou de la papille droite.

L'hypothèse d'une affection dégénérative se confirme donc et le diagnostic s'oriente vers une Leucodystrophie plutôt Métachromatique. L'ensemble des examens allait le confirmer.

La recherche des Sulfatides dans les urines est faite dans le laboratoire du Pr Polonovski :

". séparation des sédiments urinaires par centrifugation.
. extraction par chloroforme-méthanol.
. formation du fluff selon Svennerholm.
. chromatographie du fluff solubilisé dans le méthanol selon Jatzkewitz.
. coloration au bleu de toluidine selon Austin.
. Il apparait une substance métachromatique de Rf correspondant à un échantillon de Sulfatides témoin".

Une cholangiographie est faite le 11.6.64 :

"La secrétion initiale du produit de contraste est normale. Secondairement hépatique et cholédoque apparaissent normaux. Passages duodénaux à la 30 éme minute. Mais la vésicule reste exclue".

Durant son séjour dans le service, l'état de l'enfant s'est considérablement aggravé. Peu à peu il s'est coupé du monde extérieur. Il ne répondait plus aux questions qui lui étaient posées. Par moment il émettait des cris plaintifs comme s'il souffrait. En permanence il gardait les poings fermés. Un pied creux bilatéral était en voie de constitution.

Radiographies de muscles, radiographies du crâne, électroencéphalogramme étaient normaux.

Un électromyogramme est fait dans le service du Pr Ag. Lefebvre :

"Les tracés de contraction volontaire du jambier antérieur et du pédieux sont normaux, l'amplitude étant peut être un peu faible sur le pédieux. Sur le 1 er inter-osseux, il n'a pas été possible d'obtenir un tracé satisfaisant. Par stimulation des troncs nerveux, S.P.E., pédieux, cubital avec réception dans les muscles précités on mesure toujours un très important ralentissement de la vitesse de conduction.

11 à 14 mètres/seconde sur le S.P.E.
17 mètres/seconde sur le cubital.

Les délais entre les stimulations basses et les réponses sont également très augmentés.

La durée des réponses n'est que légèrement élevée :

7 millisecondes sur l'interosseux.
12-14 mètres/seconde sur le jambier antérieur et le pédieux.
(Dr Chaumont).

La biopsie d'un nerf périphérique prélevé à la face externe de la jambe à l'union du 1/3 supérieur et des 2/3 inférieurs a permis de confirmer le diagnostic.

Il existe une démyélinisation du nerf - Présence de produits métachromatiques bruns dans les gaines et dans les macrophages périvasculaires.

Depuis sa sortie du service l'état de l'enfant n'a fait qu'empirer. Il n'a plus la moindre conscience. Des troubles de la déglutition sont apparus rendant l'alimentation difficile. Il est dans un état de cachexie et de torpeur extrême. A aucun moment il n'a présenté de crise convulsive.

Ses parents n'ont pas eu d'autres enfants depuis.

Observation n° 12

Guy CHAR ... est un enfant de deux ans et demi qui est entré dans le service pour une quadriplégie spastique.

Le début des troubles semble remonter à l'âge de vingt mois (alors qu'il faisait ses premiers pas). L'évolution a été suffisamment typique pour que l'on puisse évoquer fortement le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique avant même d'avoir le résultat des examens complémentaires.

Guy est le second d'une fratrie de deux enfants. Son frère ainé, Luc a cinq ans et demi. Il est bien portant et ne présente aucun trouble neurologique.

Sa mère a vingt-six ans. Elle n'a aucun passé pathologique. Son père a vingt-neuf ans. Il doit se faire chaque jour : 35 U.I.P.Z. pour un diabète sucré découvert fortuitement il y a trois ans.

Deux points particuliers sont à signaler dans la famille :

- du côté du père : un diabète chez une cousine au 3 éme degré.
- du côté de la mère : la présence d'une affection neurologique mystérieuse chez un cousin très éloigné.

Ce dernier au retour de son service militaire effectué en Algérie a dû se faire hospitaliser pour une paralysie du membre supérieur droit qui a secondairement touché le membre inférieur homolatéral. Sur la nature de cette affection, on manque de totale information.

Les parents ne sont pas consanguins et dans aucune des deux familles on ne retrouve d'affection neurologique dégénérative.

Guy est né à terme. Il pesait 3.300 gr. La grossesse de sa mère pas plus que son accouchement n'ont posé de problème. Son développement psychomoteur a été normal :

. Il a souri à trois mois.
. A tenu assis à huit mois.
. A marché à dix-huit mois, mais mal.

Dès les premiers pas, il a en effet été noté que l'enfant marchait sur la pointe des peids, et qu'il avait les mollets tendus en permanence. Mais les parents de Guy ne se sont pas inquiétés de ce fait car ailleurs son développement était normal.

Il commençait à dire quelques mots.

Mangeait seul.

Connaissait parfaitement son entourage, était affectueux.

A vingt mois, la persistance des troubles a commencé à inquiéter. Guy marchait de plus en plus mal, tombait souvent. Ne se déplaçait plus qu'à quatre pattes. Assis, il gardait les jambes en extension au lieu de les plier comme autrefois.

L'enfant est conduit alors en consultation d'orthopédie où l'on se propose de réduire son varus equin bilatéral par une intervention chirurgicale sur le tendon d'Achille. La famille refuse l'opération et se contente de faire porter à Guy des chaussures orthopédiques.

La démarche n'est nullement améliorée par ce palliatif et le varus equin parait même s'accentuer.

En juillet 1965, des mouvements cloniques des globes oculaires sont constatés pour la première fois. Et peu de temps après sa mère note qu'il a un tremblement intentionnel aux membres supérieurs.

On se décide donc en août 1965 à adresser Guy à l'hôpital de Caen pour décision thérapeutique.

Cette hospitalisation va marquer un cap dans l'évolution de la maladie. Cet enfant qui jusque là avait comme seul handicap ses troubles de la marche, va en quinze jours se couper du monde extérieur : ne plus réagir aux incitations de toute sorte, ne plus reconnaître ses proches, ne plus effectuer les gestes de la vie courante. Toute acquisition est perdue. Il repose inerte dans son lit.

Le changement si brutal est tel, qu'il fait incriminer par les parents une exploration médicale malencontreuse et les décide à faire transporter l'enfant à Paris.

Le 8 novembre 1965, Guy arrive à Saint-Vincent-de Paul. C'est un petit garçon de deux ans et demi, grabataire qui a de considérables troubles neurologiques. Ses membres inférieurs sont en permanence en extension, les pieds en varus equin : l'hypertonie est telle qu'elle entraine un genu recurvatum : elle est si importante qu'on évite de

la vaincre, car on a l'impression qu'en usant de sa force, l'examinateur arriverait "à briser l'enfant". Elle n'est pas cantonnée aux membres inférieurs : les muscles de l'abdomen sont tendus et l'aspect hypertrophique des grands droits qui font saillie sous la peau de l'abdomen donne à l'enfant un aspect pseudo-athlétique. La position de ses bras est variable, mais aucun mouvement spontané n'est possible. Le plus souvent l'un des deux est en fléxion-pronation alors que l'autre est en extension. Ses poings sont fermés. Le tout donne à l'enfant l'attitude du "boxeur en garde".

Cette hypertonie considérable s'exagère à toute tentative de mobilisation lors d'accès hypertoniques survenant sans cause apparente et arrachant des cris au malade. C'est vraisemblablement ces crises de contracture qui explique l'aspect musclé de l'enfant.

Derrière cette hypertonie il est bien difficile d'objectiver un syndrôme pyramidal. Les réflexes ostéo-tendineux ne sont pas retrouvés aux membres inférieurs, mais les articulations sont fixées par les rétractions. Il existe pourtant un Rossolimo bilatéral. Aux membres supérieurs il n'est pas retrouvé de reflexe. Il n'y a pas de palmo-mentonnier. Les reflexes médians de la face sont

exagérés. Les reflexes profonds de la nuque sont présents.

Les paires crâniennes paraissent normales : il n'a pas de paralysie faciale, l'enfant sourit, suit du regard la lumière déplacée dans le champs visuel. La motricité oculaire extrinsèque est normale. Ses pupilles sont égales et symétriques. Le photomoteur est présent. Il a un nystagmus pendulaire permanent. Le reflexe velo-palatin est conservé, il n'y a pas de troubles de la déglutition. L'appréciation de l'ouïe est impossible chez cet enfant "décortiqué". Mais le c chléo palpébral est présent.

Tel est donc le tableau observé. Le mode d'installation des troubles et l'évolution clinique ont fait envisager le diagnostic d'encéphalopathie dégénérative.

Parmi celles-ci, bien qu'on ait pas de notion de maladie familiale, la préférence allait à la Leucodystrophie Métachromatique. Les examens complémentaires allaient le confirmer :

- la ponction lombaire en effet a ramené un liquide clair, non hypertendu contenant :

  . 1,4 élément/mm^3 mais :
  . une albuminorachie à 2 gr/litre
  . les chlorures étaient à 4,10 gr.
  . la glycorachie à 0,60.

- l'électroencéphalogramme montrait un tracé trop lent sans anomalie paroxystique.

- La recherche des Sulfatides dans les urines (Pr J. Polonovski) mettait en évidence la présence d'une substance métachromatique de Rf correspondant à un échantillon de Sulfatide témoin.

- un électromyogramme fait le 7.12.65 confirmait le diagnostic : (Dr Lerique)

"L'étude des vitesses de conduction motrice sur les fibres du sciatique poplité externe innervant le pédieux : montrent une vitesse de 11,5 m/seconde avec une latence distale minimale de 7,5 m/seconde et une réponse durant 11 m/seconde.

Sur les filets du cubital innervant l'éminence hypothénar segments brachial et antibrachial, la vitesse de conduction était de 20 m/sec et la durée de la réponse : 6 m/seconde. Les vitesses de conduction sont donc très abaissées et les latences distales augmentées compte tenu de la taille du sujet.

ux membres supérieurs, on a pu étudier la conduction du bras et de l'avant bras. On n'a pas trouvé de différence de vitesse entre ces deux segments, la durée des réponses est relativement peu augmentée mais ceci est en partie artificiel car l'importante diminution du nombre des éléments actifs réduit évidemment la dispersion des réponses de ces éléments.

Il a été difficile d'étudier chez cet enfant l'activité volontaire cependant dans l'éminence hypothénar on a pu recueillir un tracé qui est strictement élémentaire."

- L'examen histologique d'un fragment du S.P.E. prélevé au cou de pied permettait de façon définitive le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique (Dr Farkas):

"Désintégration myélinique des gaines, présence de produits métachromatiques à métachromasie brune dans les gaines, dans les cellules de Schwann et dans les macrophages périvasculaires".

- Il n'y a pas lieu de retenir une mucopolysaccharidose associée à cette Leucodystrophie :

. les examens répétés ne montrent pas de trace de mucopolys dans les urines.

. les études radiographiques du squelette ne décèlent pas d'anomalie osseuse.

. la moëlle sternale est normale.

Cliniquement aucune atteinte viscérale n'est décelée.

L'enfant n'a pas d'hépatosplénomégalie.

- L'examen cardio-pulmonaire ne décèle rien d'anormal.

- A la palpation les parotides et les testicules sont de consistance normale.

Les examens complémentaires allaient compléter le diagnostic de Leucodystrophie.

Le fonctionnement rénal est normal :

. l'urée sanguine est à 0,20 gr/l
. le culot urinaire est normal
. le débit des H.L.M. est normal.
. il y a une albuminurie à 0,10.

L'U.I.V montre une sécrétion et une élimination du produit de contraste dans les limites de la normale. Il n'y a aucune anomalie morphologique des voies pyélo-urétérales.

Le bilan lipido-protique est lui aussi normal :

. Protides totaux : 78,50
. Cholestérol total : 1,50
. Lipidémie à 3 grammes.

Les tests fonctionnels hépatiques sont normaux.

A l'électrophorèse sanguine on trouve :
α_1 : 5 - α_2 : 13 - β : 11 γ - 14.

Mais la cholecystographie orale montre une vésicule exclue.

L'amino-acidurie est normale.

La glycémie à 1 gr/l.

Le phosphore sanguin à 44 mg/0/00

Les phosphatases alcalines à 4,2 u.B.

Le fond d'oeil qui le 10.11.65 c'était averé normal le 12.1.66 montre :

" des papilles à bords nets, pâles, des artères grêles. Une macula droite très rouge non infil-

trée. Une macula gauche ayant un aspect dégénératif".

Il n'y a pas d'hémorragie ni d'exsudat.

L'électrorétinogramme est normal et permet d'éliminer une dégénérescence tapeto-rétinienne :

"quand la rétine est adaptée à une ambiance lumineuse photopique on observe une deflexion négative-positive du type habituel sous stimulation lumineuse intermittente, la fréquence critique de fusion est atteinte à 50 é/seconde.

quand la rétine est adaptée à l'obscurité après éblouissement de trois minutes :

- l'onde a s'approndit légèrement, son amplitude est de 200 microvolts.
- l'onde b s'amplifie prenant l'aspect en dôme final, culminant à 400 microvolts".

L'analyse immunoélectrophorétique du liquide céphalo-rachidien fait avec un immun serum de cheval anti serum humain normal et un immun serum de lapin essentiellement anti-globulines montre comparativement à un sérum témoin humain un arc de précipitation correspondant à l'albumine.

L'électrophorèse en gel de gélose du liquide céphalo-rachidien adressé à l'Institut Bunge a montré :

- 0,9 % de pré-albumine - 63,1 de : albumine : 5,1 d'α_1 globuline.
- 10,2 d'α_2 - 12,6 de β - 7,4 de γ globulines.

Il y a donc une certaine augmentation des gamma globulines et une diminution relative des autres golbuines.

"Ce liquide céphalorachidien prend l'aspect d'un sérum. Une modification de la barrière méningée peut par conséquent être envisagé ici". (Dr Lowenthal).

Depuis son entrée dans le service Guy fait des poussées de température inexpliquée.

Le 27 décembre 1965, il sort une rougeole. Il a 39°6, une éruption généralisée et surtout une laryngite avec tirage et cornage. Sa voix et sa toux sont rauques. L'importance des manifestations respiratoires est telle qu'on le met à 20 mg de cortancyl par jour sous couverture antibiotique.

Les crises hypertoniques sont de plus en plus fréquentes et par ailleurs il a des troubles de la déglutition nous obligeant à utiliser une sonde pour le nourrir.

Il fait alors une hématénèse : est elle la conséquence de la corticothérapie ou d'un traumatisme viscéral par la sonde en plastique ? il est bien difficile de le savoir. Toujours est-il que sa laryngite le permettant on a baissé son cortancyl.

. sa radiographie d'estomac ne montrait aucune anomalie.

. et un lavement baryté fait à cause de troubles du transit qu'il présentait alors, s'est avéré normal.

Le 15 janvier 1966 l'état de Guy est inchangé.

Du point de vue neurologique, l'hypertonie persiste.

A la recherche du Rossolimo on provoque un clonus des orteils. Le VII est toujours respecté.

Il n'a pas de paralysie oculomotrice, suit toujours des yeux. Il a un strabisme convergent alternant et des secousses oculaires horizontales de petite amplitude. Ses pupilles réagissent bien à la lumière.

Il est de taille normale.
Son périmètre crânien est de 47 cm.
Sa peau est normale.

La recherche de corps métachromatiques dans la bile et la salive est négative. Nous avons demandé aux stomatologistes de retirer la pulpe d'une de ses canines carriées afin d'étudier l'état de son nerf dentaire.

Dans la bile nous n'avons pas trouvé de Sulfatides par chromatographie.

L'étude des Aldolases sériques (Pr Shapira) entreprise devant la présence de son hypertrophie musculaire a montré des taux dans les limites de la normale. Qu'il s'agisse des F_1.6 - P aldolase comme des F-1 P aldolase.

Moyennant des précautions d'hygiène rigoureuse et la pratique du nursing, l'état clinique de Guy est assez satisfaisant le 15 février 1966.

Il est alimenté par sonde, et mis à la vitamine B 6. Il sourit à nouveau et semble reconnaître sa mère. Il a toujours des accès paroxystiques de contracture qui le font crier. Son électroencéphalogramme s'est altéré : "aggravation du tracé, par diminution de l'activité de fond et ralentissement important. Pas de signe paroxystique".

La rémission est de courte durée car il est décédé dans le service un mois plus tard d'une Broncho-pneumopathie.

Observations	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	N° 6	N° 7	N° 8	N° 9	N° 10	N° 11	N° 12
Sexe	M	M	F	F	F	M	F	M	F	M	M	M
Age des Parents												
M	?	?	?	?		?	27 ans	65 ans	33 ans	44 ans	38 ans	29 ans
F					27 ans	27 ans	26 ans	25 ans	30 ans	44 ans	40 ans	26 ans
consanguinité	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0
Tare familiale												
Neuro	+	+	+	0	+	+	0	0	0	0	0	?
Autre	0		0	+?	+	+	0	0	0	0	0	diabète
Etat de la fratrie	1er cas	2e	3e	N1	1 cas	2e	N1	N1	N1	N1	N1	N1
Antécédents person.												
Pds de naissance	N1	N1	3,360	3,600	3,400	N1	3 Kg	N1	2,900	4,350	3,500	3,300
durée de grossesse	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1
souffrance à la naiss.	non	non	non	non	non	non	+	+	non	non	non	non
Développt psycho-moteur	N1	N1		N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1
Début des lers signes	2 ans	18 m	7 m	16 m	7 ans	4 ans	2 ans	12 mois	4 ans	14 mois	13 mois	18 mois
Siège des lers troubles	M.I.	M.I.	oeil g.	M.I.	M.I.	M.I.	M.I.	M.I.	M.I.	M.I.	strabisme	M.I.
Tonus	spastic.	spastic.	N1	spastic.	spastic.	spastic.	hypotonie	spastic.	spastic.	spastic.	hypotonie	spastic.
Signes oculaires	nystagm.	nystagm.	nystagm.	0	?	0	0	+	0	0	strabisme	+
Signes cérébelleux			+	0	+	0	0	+	0	+	0	0
Langage	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	dysarthrie	dysarthrie	N1	N1
Psychisme	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1
Tare viscérale	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
En pleine évolution												
rigidité de décortic.	+	+	+	+	0	+	+	?	+	±	hypertonie	+
crises d'hypertonie	+	+	+	+	0	0	0	?	0	0		+
mvts oculaires anormx	+	+	+	0	0	0	0	?	0	0	0	+
conscience	0	0	0	0	déchéance	0	déchéance	?	±	0	0	0
acuité visuelle	0	0	0	0	N1	?	N1	?	+	?	?	±
acuité auditive	?	?	?	?	N1	?	N1	?	+	?	?	±
déglutition	troublée	troublée	?	troublée	N1	troublée	troublée	?	troublée	troublée	troublée	troublée
Comitialité	0	0	0	0	0	0	0	?	0	?	?	0
Périmètre crânien	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1	N1
durée d'évolution	1 an	2 ans ½	2 ans	3 ans ½	9 mois	3 ans	2 ans	?	?	2 ans env.	?	22 mois

TABLEAU RECAPITULATIF DES PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES

TABLEAU RECAPITULATIF DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

OBSERVATIONS	N° 1	N° 2	N°4	N°5	N°6	N° 7	N° 8	N° 9	N° 10	N° 11	N° 12
Ex. ayant permis le Diagnostic											
- Ex. des urines corps métachr. sulfat.urin.			++ ++	+		++	++	++	++	++	++
- Biopsies cerveau n. périphériques pulpe dentaire		++	++ ++	++		++	++	++	++	++	++ ?
- P.L.	protéino rachie ++	protéino rachie ++	protéino rachie ++	protéino rachie ++	protéino rachie	protéino rachie	protéino rachie type élémt abaissée	protéino rachie type élémt effondrée	protéino rachie intermédiaire diminuée	protéino rachie + effondrée	protéino rachie + abaissée
- E.M.G. vitesse de conduction						Type élémt effondrée					
Ex. Complémentaires											
- Ex. du sang N.G. F.S. ponction moëlle glycémie bilan lipido-prot.	N^{le}	N^{le} riche N^{l}	N^{le} N^{l}	N^{le} N^{le}		N^{le}	N^{l} N^{l}	N^{l} N^{l} N^{l} N^{l}	N^{l}		N^{l} N^{l} N^{l} N^{l}
- Ex. Rénaux culot urinaire épr.fonctionnelles U.I.V. amino-acidurie M.P.S.		N^{l}	N^{l} N^{l} N^{l}	N^{l}			N^{l} N^{l}	N^{l}	N^{l} N^{l}		N^{l} N^{l} N^{l} N^{l} O
- Ex. S.N. E.E.G. électrorétinogram. F.O. Rx crâne encéphalo gazeuse	N^{l} N^{l}	lent N^{l} N^{l}	N^{l} N^{l} N^{l} N^{l} = N^{l}	désorganisé N^{l}	N^{l} N^{l} N^{l}	ondes lentes N^{l} N^{l}	=N^{l} macula grise N^{l}	N^{l} macula grise N^{l}	lent N^{l} N^{l}	N^{l} flou à dr. N^{l}	lent aspect dégénérat. N^{l}
- Expl. digestives Rx tube digestif cholécystographie bilan hépatique			N^{l}				V.B.exclue	N^{l}	V.B.exclue	V.B.exclue	N^{l} V.B.exclue N^{l}
- Rx du Squelette						N^{l}	N^{l}				N^{l}
- Enzymologie A.S sérum urines muscles						N1					abaissé abaissé N1
Autopsie	Dr.Bargeton		Bargeton		Dr.Lyon						

CHAPITRE III

. Les observations de Leucodystrophie Métachromatique de la littérature.
. Les formes infantiles précoces. Maladie de Greenfield.
. Les formes infantiles tardives. Maladie de Scholz.
. Les formes tardives (juvéniles et adultes) désignées parfois sous le nom de formes de Bielchowski-Henneberg.

Guy chez Décembre 1964

Guy chéri. Décembre 1965

Pour plus de commodités, nous avons repris la classification selon l'âge. Nous avons groupé sous forme de tableaux les principales constatations cliniques et anatomo-pathologiques.

. Cela a été facile pour les observations postérieures à 1950 et pour celles qui ont pu être réétudiées bien que publiées antérieurement (cas de Brain et Greenfield, cas de Diezel et Richardson).

. Plus difficile pour les autres. Nous avons revu toutes les observations que Höllander avait retenu pour son travail en 1964 et celles parues depuis, mais nous n'avons gardé que celles où la preuve de Leucodystrophie Métachromatique parait irréfutable.

Nous avons groupé tout à fait à part des observations qui nous paraissent proches des nôtres mais qui n'ont pu en leur temps être classées dans ce groupe faute de réactions histochimiques spécifiques.

Nous n'avons pas enfin utilisé les observations de Feigin (1954) ni celles de Kohler et Maer (1965) ni celles de Mercaldi et d'Errico (1964) qui ne nous paraissent pas présenter les critères requis.

Il est bien certain que bon nombre de renseignements nous manquent, il nous parait cependant possible de tirer de l'ensemble de ses observations des conclusions valables.

Leucodystrophies Métachromatiques

- Infantiles précoces -

Auteurs	Sexe	Cas dans fratrie	Age de début	Durée	Signes de début	Troubles moteurs en évolution	Convulsions	Déficit mental	Atrophie optique	Hyper-protéinorachie	Surcharge neuronale	Nerfs périphériques	Viscères	
Bogaert & Scholz (1932) Th.Ros...	F	1	2 ans 10 m	3 ans	paraplégie spasmodiq.	tétraplégie spasmodique	+ terminales	+ tardif	?	0	0	?	?	confirmés par
Bogaert & Scholz (1932)	F	1	2 ans	2 ans	tr. de la marche	tétraplégie spasmodique, s.bulbaires, rigidité de décérébration	+	+ tardif	?	0,35	noyau dentelé, Thalamus, tr.cérébral, moëlle	?	?	Pfeiffer
Greenfield (1933) Cas 1	F	enfant unique	2 ans	1 an	tr.de la marche	tétraplégie spasmodique, cécité corticale	0	+ tardif	0	?	?	?	?	Greenfield 1950
Greenfield (1933) cas 2	M		+1 an	2 ans	paraplégie spasmodiq. n'a jamais marché	tétraplégie spasmodique	0	+ tardif	0	1,20	?	?	?	
Jacobi (1947) Manfred Sch..	M	?	+1an	14 m	tr. de la marche	tétraplégie spasmodique	0	+ tardif	0	+	+	queue de cheval sciatique	?	
Frank (1948) cas Wo..	F	enfant unique	2 ans 1/2	1 an	tr.de la marche, puis contracture des MbresInf.	quadriplégie	0	+	?	?	+ en particulier noyau dentelé	?	?	Pfeiffer 1960
Brain & Greenfield (1950) B.M.	M	enfant unique	18 m	19 m	paraplégie flasque et nystagmus	tétraplégie	0	+ secondaire	0	1,50	noyau dentelé, globus pallidus	?	?	
Brain & Greenfield	F	0	2 ans	9 m	Tr. de la marche	ataxie + syndrome pyramid.bilatéral M.I.	0	0	0	1,20	noyau dentelé	?	foie reins	
Brain & Greenfield (1950) M.C.	F	0	15 m	18 m	tr. de la marche déséquilibre	tétraplégie spasmodique	+	tardif	pâleur	2 g	noyau dentelé et pont	?	?	
Brain & Greenfield (1950)	F	0	14 m	19 m	tr. de la marche	tétraplégie spasmodique	0	+ 6 mois ap.début	0	1 g	noyau dentelé	queue de cheval	foie reins	
Leslie (1952)	M	enfant unique	3 ans 1/2	6 m	paraplégie spasmodiq. ataxie des M.Sup[rs].	tétraplégie spasmodique	0	+ terminal	+	0	cortex, Nx gris, noyau dentelé	?	?	
Bertrand (Y.), Thieffry (St.), Bargeton (E.) Notre cas n° 1											moëlle			

Tans (1955)	M	?	2 ans	2 ans	tr.de la marche	tétraplégie spastique	+	?	+	+	Noyau dentelé,tnamus,cortex	?	?
Cogan & coll. (1958) cas n° 2	F	1	17 m	19 m	faiblesse des M.I.	tétraplégie spasmodique	0	+ secondaire	pâleur	0	cell.gglon de rétine	?	?
Haim & Lavek (1958) K.N.	F	0	18 m		difficulté à la marche strabisme	tétraplégie spasmodique + signes pseudo-bulbaires	0	+ ap.1 mois évolution	+	1;90	noyau dentelé	?	foie reins
Jervis (1958)	?	0	2 ans	3 ans	troubles moteurs des M.I.	tétraplégie spasmodique + athétose	+ tardif	+ tardif	?	?	moëlle,Nx gris,cortex	?	foie reins
Jervis (1958)	?	0	1 an 1/2	8 m	troubles moteurs des M.I.	rigidité de décérébration	+	?	?	?	moëlle,Nx gris,cortex	?	foie reins
Wohlwill (1958) cas n° 2	F	0	17 m	18 m	paraplégie spasmodiq.	tétraplégie spasmodique	+	+	0	0,96	N.dentelé	Racines III,VIII	?
Pfeiffer (1959) cas Moos	M	1	2 ans 1/2	2 ans 1/2	régression psychomotrice progressive	paraplégie spasmodique	0	+	?	?	N.dentelé pallidum,thalamus,hypothalamus,c.d'Amon,moëlle	?	?
Pfeiffer (1959) Me..Wolfgang	M	2	20 m	8 m	Strabisme et marche anormale	ataxie,paraplégie spasmodique et nystagmus	+	0	?	2,80	N.dentelé pallidum,thalamus,tronc cérébral,moël.		
Pfeiffer (1959) Me..Bismuth	M	2	18 m	?	strabisme + hypotonie	tétraplégie + nystagmus	?	+ secondaire	?	?	N.dentelé,pallidum,thalamus,tronc cérébral,moëlle	?	?
Pfeiffer (1959) vo..Rainer	M	2	22 m	9 m	tr. marche + convulsions	tétraplégie spasmodique + dysarthrie,ataxie et tremblements	+	0	?	?	N.dentelé,pallidum,thalam. tronc cérébral moëlle	?	?
Pfeiffer (1959) Cas Ki..	F	?	15 m	2 ans	tr. marche	tétraplégie spasmodique, s.pseudo-bulbaires, tremblements et amannose.	+	+ terminal	?	?	N.dentelé,pal. lidum,thalam. tronc cérébral moëlle	?	?
Thieffry (S.) et Lyon (G.) - Notre cas n° 4													

Jervis (1960) cas 1	F	0	2 ans	3 ans	strabisme et tr. de marche	tétraplégie spasmodique + s.pseudo-bulbaires et athétose	+ tardif	+ précoce	?	2,08	N.dentelé pallidum, tr.céréb. moelle	?	reins foie
Jervis (1960) cas 2	F	0	20 m	6 m	tr. de la marche	paraplégie spasmodique, tremblement, dysarthrie	+	+	0	1,10	N.dentelé c.de Luys AII, moelle	?	?
Hagberg & coll.(1960) Roger O...	M	1	15 m	2 ans	hypotonie des M.I.	diplégie hypertonique des M.I. tremblement, nystagmus, dysarthrie s.pseudo-bulbaires	0	+	pâleur	1,10	N.dentelé, pallidum, thalam. n.rouge, locus niger, cell.de Betz	racines des nerfs	foie reins
Hagberg & coll.(1960) Kjell O...	M	1	2 ans	2 ans	hypotonie des M.I.	diplégie hypertonique des M.I.	0	+	+	+	?	?	?
Hagberg & coll.(1960) Kent E...	M	0	18 m	2 ans 1/2	hypotonie des M.I.	tétraplégie spasmodique, athétose nystagmus	0	+	?	1,50	N.dentelé pallidum, thalamus, tr.cérébral, moelle cortex	queue de cheval	foie vésicule reins
Hagberg (1960) A.L.	F	0	15 m	2 ans	Tr.de la marche	tétraplégie spasmodique	0	+ tardif	+	+			
Norman & coll° (1960) L.C...	M	1	19 m	2 ans 1/2	démarche anormale	paraplégie spas modique, ataxie, nystagmus, cécité	?	+	?	1,05	pallidum, c.deLuys, tr. cérébral, n.dentelé	sciatique	foie vésicule reins
Hariga (1960) v/8	M	?	3 ans	?	tr. de la marche	paraplégie spasmodique	0	+ tardif	+	?	?	?	?
Hariga (1960) v/9	M	0	3ans	?	démarche raide et retard psychique	paraplégie spasmodique + tremblement intentionnel aux M.Sup^{rs}.	0	+ précoce	?	0	?	?	?
Norman (1960) M.C.	F	1	14 m	1 an 1/2	tr.de la marche	paraplégie spasmodique puis tétraplégie et signes pseudo-bulbaires	0	+ tardif	?	1,60	cervelet tr.cérébral moelle, palli-n.dentelé	sciatique	reins vésicule c.biliaires
Ogawa (1961)	F	0	1 an	?	apathie	paraplégie spasmodique des M.I.	0	?	?	?	cerveau cervelet	?	reihs
Mossakovski (1961) n° 1	M	2	2 ans	1 an	tr. de la marche, mvts ocul.anormaux	quadriparésie	0	+	0	2,90	?	?	?
Mossakovski (1961) n° 2	F	2	14 m	3 ans	tr.de la marche	décérébration	0	+	0	?	cervelet tr.cérébral		foie reins
Mossakovski (1961) n° 3	F	2	15 m	1 an 1/2	tr. de la marche	décérébration	0	+	0	?	thalamus moëlle	?	foie

Black & Cumings (1961)	M	0	22 m	1 an	tr.de la marche	ataxie,nystagmus dysarthrie, puis rigidité de décérébration	+ tardives	+ tardif	0	0,60	cortex,cervelet,n.craniens moëlle	+	?	
Hausen & coll.(1961)	M	1	2 ans 1/2	2 ans 1/2	tr. de la marche et tremblemt des mbres supérieurs	quadriplégie spastique	+ tardives	+ tardif	0	2,31	cervelet,pont n.gris	?	foie reins	
Christensen & coll. (1961) n°6	F	2	15 mois	?	spasticité des M.I.	quadriplégie spastique + dysarthrie	+ tardives	+ tardif	?	?	cervelet,pont nx.gris	?	?	
Christensen & coll. (1961) n°8	M	2	1 mois	4 ans	hypotonie du tronc	quadriplégie spastique	+ tardives	+ assez précoce	?	?	cellules gglionnaires	?	?	
Webster cas D.S.	F	0	14 m		peu d'acquisitions motrices	quadriplégie	0	+ + tardif	?	?	?	?	?	
Moser (1962) cas 81	F	1	18 m	22 m	faiblesse des M.I. +dystonie d'attitude	quadriplégie spastique	0	+ tardif	?	1,52	corne ant. moëlle,n.dentelé,globe pâle,thalamus n.craniens	+	reins vésicule Cx.biliaires pancréas	
Webster (1962) R.E.	F	1	13 m	2 ans	ataxie,tr. de la marche	quadriplégie	0	+ tardif	0	?		+		
Masters & coll.(1963)	F	1	2 ans +3 m	2 ans +4 m	?	détérioration mentale et physique	+	+	?	?	?	?	reins	
Masters & coll.(1963) cas 2	M	1	10 m	2 ans +1 m	?	détérioration mentale et physique	+	?	?	?	?	?	reins testicules	
Masters & coll.(1963) cas 3	M	1	7 m	2 ans +9 m	?	détérioration mentale et physique	+						reins testicules	
Masters & coll.(1963) cas 4	M	1	7 m	1 an +3 m	?	détérioration mentale et physique	0							
Masters & coll.(1963) cas 5	F		12 m	2 ans +5 m	?	détérioration mentale et physique	0							

Abraham & Lampert (1963) cas 1	M	0	19 m	3 ans 1/2	paraplégie spasmodiq.	quadriplégie	+ tardives	+	+		cortex cérèb. putamen noyau caudé pallidum cervelet thalamus noyaux du tr. cérébral moëlle		
Abraham & Lampert cas 2	F	1	18 m	20 m	tr. de la marche	paraplégie spasmodique	0	+ tardif	?	1,50			
Abraham & Lampert cas 3	M	1	2 ans 1/2	3 ans	tr. de la marche	paraplégie spasmodique	0	+ tardif	?	1,33			
Abraham & Lampert cas 4	F	0	1 an 1/2	?	tr. de la marche	quadriplégie spasmodique	?	?	?	+			
Bodian (1963) cas 2	F	0	16 m	?	tr. de la marche + nystagmus	paraplégie spasmodique	0	+ tardif	?	?	?	+	rectum peau
Bodian (1963) cas 3	M	1	18 m	4 ans	tr. de la marche	paraplégie flasque	0	+ tardif	?	?	cortex	+	rectum
Bodian (1963) cas 4	F	1	15 m	3 ans	incoordination	paraplégie spasmodique	0	+ tardif	?	3,50	cortex	+	rectum
Isler (1963)	F	0	20 m	?	strabisme fatigue, spasticité du M.I. gauche	quadriplégie spasmodique	0	+ tardif	?	?	?	?	
Prot (1963)	M	0	2 ans	2 ans	tr. de la marche	quadriplégie spasmodique	+ tardives	+	0	0	?	?	?
Wolfe (1964) cas 1	M	0	20 m	16 m	nystagmus + tr. de l'équilibre	paraplégie spasmodique	0	?	?	+	?	?	pancréas reins surrénales
Fullerton (1964) E.D.	F	0	2 ans	?	tremblement des M.I. et supérieurs	quadriplégie + nystagmus	0	+	?	+	?	?	?
Fullerton (1964) S.B.	M	1	16 m	?	0 acquisit. motrices + secousses oculaires	quadriplégie	0	+	?	+	?	?	?
Fullerton (1964) M.B.	F	1	1 an	3 ans +9 m	secousses oculaires	quadriplégie spasmodique	0	+ tardif	+	+	?	?	?

Fullerton (1964) L.L.	F	0	23 m	?	tr. de la marche	paraplégie spasmodique + incoordination motrice des M.Sup.	0	+	?	+	?	?	?
Massimo (1965)	F	2	2 ans	?	tr. de la marche et du langage	paraplégie spasmodique	0	+ tardif	?	+	?	?	?
Thieffry, Lyon et Aicardi (1964)	Nos observations n° 7, n° 8, n° 9												
Kamoshita (1964) S.S.	F	0	21 m	1 an 1/2	tr. de la marche	paraplégie spasmodique	0	+	0	+	N.de Htelé gg.de Base pont, cell. C.A.	?	reins v.biliaire foie pancréas intestin
Kamoshita (1964) N.I.	F	0	16 m	35 m	tr. de la marche et nystagmus	quadriplégie	+ tardif	+ tardif	+ tardif	1,60	?	?	?
Kamoshita (1964) M.D.	F	1	19 m	34 m	démarche déséquilibrée	quadriplégie spasmodique	0	+	0	+	?	?	?

Leucodystrophies Métachromatiques

- Infantiles tardives -

Auteurs	Sexe	Cas dans fratrie	Age de début	Durée	Signes de début	Troubles moteurs en évolution	Convulsions	Déficit mental	Atrophie optique	Hyper-protéinorachie	Surcharge neuronale	Nerfs périphériques	Viscères
Scholz (1925) Robert G...	M	1	10 ans	3 ans	détérioration. Tr. de marche	tétraplégie spasmodique	0	+ précoce	+	?	?	?	N[1]
Eugène G..	M	1	8 ans	5 ans	paraplégie spasmodiq.	tétraplégie spasmodique, rigidité de décérébration	+ terminales	+ tardif	+	?	?	?	?
Gasul (1930)	M	1	8 ans	3 m	hémiparésie droite + tr.langage	tétraplégie spasmodique, puis rigidité de décérébrat.	+	+ tardif	?	?	+	?	?
V. Bogaert & Bertrand (1932)													
Cas P.S.	M	1	8 ans	2 ans et 2 m	tr.marche mouvements pseudo-choréiques	quadriparésie + mouvements choréo-athétosiques	+	+	?	+	?	?	?
Cas I.S.	F	1	9 ans et demi	?	tremblement mbre supr gauche	quadriplégie spasmodique + s.pseudo-bulbaires et mvts choréo-athétosiques	0	+ précoce	?	?	?	?	?
Famille Raus (cas 4)	M	1	10 ans	2 ans et demi	Epilepsie B.J., hémiparésie spasmodiq.	quadriplégie spasmodique + dysarthrie	+ précoce	+ secondaire	0	?	?	?	?
Famille Raus (cas 5)	M	1	7 ans	1 an		triplégie spasmodique							
Brusa (1952)	M	0	5 ans	4 ans	paraplégie spasmodiqu	quadriplégie spasmodique	+	+	+	0	?	?	?
Cumings (1955)	F	0	13 ans	?	tr.de la marche	?	?	?	?	?	0		
Poser (1957) Bernard K..	M	1	5 ans		faiblesse des mbres inférieurs	rigidité spasmodique	+ tardif	+	0	0	c.de Luys Noyaux du pont	+	0
Léon K..	M	1	4 ans		tr. de la marche	quadriplégie spasmodique	0	+	0	0	?	?	?
Diezel & Richardson (1957) cas 4	M	1	7 ans	5 ans	?	?	?	?	?	?	noyau dente-lé.N.du trom cheval cérébral	queue de	?

Tariaka (1957)	M	2	13 ans	?	Ataxie	Syndrome pyramidal et extra-pyramidal	0	+	+	?	noyau dentelé et noyau du tronc cérébral	+	reins
Cogan & coll. (1958) Cas 1	M	1	8 ans	5 ans	incoordin. motrice	synd.pyramidal bilatéral	?	+ précoce	0	?	n.optique cell.gglion. de la rétine	?	?
Gagnon & Leblanc (1958) cas André	M	1	6 ans 1/2	2 ans 1/2	faiblesse hémicrops gauche	décérébration	+	+ tardif	?	+	?	?	?
cas Alain	M	1	7 ans	3 ans	faiblesse mbres infr	décérébration	0	+	+	1,35	?	?	?
Hagberg -1960) I.M.	F	1	4 ans	2 ans	épilepsie	paraplégie	+	+	+	?	?	?	?
R.A.	?	+	2 ans	2 ans	hypotonie	paraplégie et signes pseudo-bulbaires	0	+	+	?	?	?	?
Lyon (G.) - Thieffry (S.), Arthuis (M.) Nos Observations N° 5 et 6													
Farber (1963)	F	0	4 ans 1/2	7 ans	Tr. de la marche maladresse	tremblement des membres supérieurs	0	+ tardif	+	1,10	tronc cérébral, corne ant^{re} moëlle	+	rate foie
Bodian (1963)	M	?	6 ans	2 ans	Tr.Psychiq. et digest.	démence progressive tr.pyramidaux des 4 membres	?	+ précoce	0	?	cortex cérébral	?	rectum
Ausebeck (1964) V.M.	M	0	5 ans	1 an	tr. de la marche	tétraplégie	0	+ précoce	?	+	+	?	?

Leucodystrophies Métachromatiques

- Juvéniles et tardives -

Auteurs	Sexe	Cas dans fratrie	Age de début	Durée	Signes de début	Troubles moteurs en évolution	Convulsions	Déficit mental	Atrophie optique	Hyper-protéinorachie	Surcharge neuronale	Nerfs Périphériques	viscères
Alzheimer (1910)													
Witte (1921)	M	0	42 ans										foie reins
Kaltenbach (1922)	M	0	25 ans	14 m	tr.psychiques	quadriplégie spastique puis état de décérébration	0	+ précoce	?	?	?	?	?
Ferraro (1927)	M	?	36 ans	6 ans	ataxie	quadriplégie spastique	0	+ précoce	+	?			
	M	0	28 ans	?	Tr.de la marche, ataxie	quadriplégie	0	+	+	?			
	M	0	20 ans	?	ataxie	paralysie spastiq.	0	+					
Austregesilo ?	F	0	18 ans	3 ans	tr. de la marche	hémiparésie gauche spastique	+ précoce	+	0	1,50	+	?	?
V.Bogaert & Nyssen (1936) Charles B.	M	1	30 ans	3 ans	démarche spastique	quadriplégie spastique	+ précoce	+	0	0,71	?	?	?
V.Bogaert & Nyssen Ida B.	F	1	30 ans	4 ans	tr.psychiques	quadriplégie	0	+ précoce	?	+	?	?	?
Slacze (1937)													
Einarson & Neel (1938)													
Wicke (1938)	F	0	16 ans	2 ans	troubles psychiques	paraplégie spastique	0	+ précoce	?	?	+	?	?
Cardona (1939)													
V.Bogaert & Dewul (1939)	F	0	21 ans	17 ans	troubles psychiques et parésie du M.S.Dr.	mvts athétoïdes et décérébration	0	+ précoce	?	0	cell.de Betz thalamus,Nx gris,dentelé	?	?
Bromdberg & Sjövall (1940)	F	?	23 ans	5 ans	Troubles moteurs	quadriplégie spastique	+	+	?	?	?	?	?
Weber (1941) Walter N.	M	0	15 ans	10 ans	troubles psychiques	quadriparésie	0	+ précoce	?	0	+	?	?
Weber (1941)	M	0	16 ans	12 ans	troubles psychiques	abolition réflexes tremblemt M.Sup.	0	+ précoce	?	0	+	?	?

Einarson & Neel (1944)														
Norman (1947) E.M.	F	1	15 ans	3 ans	troubles psychiques	rigidité spastique des 4 membres	+ précoce	+ précoce	0	?	N.dentelé c. de Luys	?	vésicule reins cl biliaire	
Simma (1948)														
Diezel & Richardson (1956) n° 1	M	0	?	?	?	?	?	?	?	?	N.dentelé cervelet	+	?	
Diezel & Richardson cas n° 2	M	+	58 ans	?	?	?	?	?	?	?	globe pâle corne ant. de la moelle	+	?	
Diezel & Richardson cas n° 3	M	+	60 ans	?	?	?	?	?	?	?		+	?	
Hallervorden (1957)														
Peiffer (1959) cas Seif..	F	+	32 ans	+	détérioration psychique	?	0	0	+	+	?	?	?	
Tariska (1959)														
Cumings (1960)	M	0	30 ans	14 ans	troubles de la marche	démarche ataxo-spastique	0	+ précoce	0	0,60	?	?	?	
Christensen (1961) n° 9	M	0	18 ans	18 ans	épilepsie démence	quadriplégie spastique	+	+	?	?	nx gris de de la base	?	?	
Christensen (1961) n°10	M	0	21 ans	11 ans	détérioration psychique	détérioration psychomotrice	+	+	?	0	?	?	?	
Born (1962) Katharine	F	3	39 ans	2 ans	troubles moteurs des ext.	hypertonie des 4 membres	0	+ précoce	+	+	+	?	?	
Born (1962) Magdeleine	F	3	28 ans	7 m	troubles moteurs	hypertonie des 4 membres	0	+ précoce	+	+	+	?	?	
Born (1962) Anton	M	3	27 ans	2 ans	douleurs des M.I. + nystagmus	paraplégie spastique	0	+ précoce	?	+	+	?	?	
Born (1962) Johann	M	3	29 ans	2 ans	spasticité des M.I.	synd. pseudo-bulbaire	0	+ précoce	?	+	+	?	?	
Helmstaedt (1963) n°1	M	1	21 ans	12 ans	ataxie + démence	tétraplégie spastique	0	+ précoce	?	+	+	?	?	
Helmstaedt (1963) n° 2	M	1	38 ans	?	ataxie + démence	tétraplégie spastique	0	+ précoce	+	+	cell.gglion tr.cérébral moëlle	?	?	

Camelas (1963) J A M	F	1	15 ans	?	tr.équilibre ataxie,dysarthrie	paraplégie spastiq.	0		?	?	?	?	?
Camelas (1963) M A R	F	0	17 ans	?	tr. de la marche + ataxie	quadriplégie synd.cérébelleux	+	+ précoce	0	+	0	+	reins foie parotides
Camelas (1963) D A M		1	25 ans	?	ataxie	ataxie et démarche -spastique	0	+ précoce	0	+	?	+	reins foie parotides
Camelas (1963) N A C	F	+	32 ans	?	ataxie,hypotonie des M.I.	-dysarthrie,syndrome synd.cérébelleux spasticité des M.I.	0	+	0	?	?	0	0
Holländer (1964) Maria E.	F	?	28 ans	4 ans	troubles psychiques et moteurs	tremblements ++		+ précoce	?	?	cortex	?	?
Sakaï (1965)	M	1	19 ans	6 ans	troubles psychiques	rigidité de décérébration	0	+	?	+	n.dentelé n.nerfs crâniens	+	reins vés.biliaire pancréas
Ettinger (1965)	M	1	23 ans	25 ans	troubles psychiques	?	+	+	?	?	cortex,gglion base,N.dentelé	?	?

Leucodystrophies Métachromatiques

(probables)

Auteurs	Sexe	Cas dans fratrie	Age de début	Signes de Début	Troubles moteurs en évolution	crises d'hypertonie	Convulsions	Déficit mental	F.O.	Protéinorachie	Surcharge neuronale	Nerfs périphériques	Viscères	
Haberfeld & Spieler (1910)	M	1 frère	7 ans	déficience intellect.	diplégie spastique	?	0	+	N^1	+	?	?	?	
Heyer & coll. (L933) B.....D	M	1	21 m	trouble de la marche strabisme	quadriplégie spasmodique	+	0	+	+	1,20	?	?	?	
Heyer & Coll. (1933) J....D	F	1	12 m	arrêt du développt psycho-mot.	quadriplégie spasmodique	+	0	+	atrophie optique	0,80	+	?	0	démyélin. c.granuleux bruns
Meyer & Tennent (1936) Cas 1	M	1	9 ans	trouble de la marche	paraplégie spastique	0	+	+	+	0,80	?	?	foie reins	
Cas 2	M	1	4 ans	trouble de la marche	paraplégie spastique	0	+ terminal	+ tardif	+	0,80	?	?	foie reins	
De Lange (1946)	F	mère?	10 ans	démence trouble de la marche	ataxie, rigidité de décérébration	+	+ terminal	+ précoce	?	0,70	?	?	?	?
(1946) A..	M	1	9 ans	démence tremblement	quadriplégie spasmodique	+	0	+ précoce	?	?	?	?	?	?
(1946) F..	M	1	8 ans	tr.psychiq. et tr. de la marche	quadriplégie	?	0	+ précoce	?	?	?	?	?	?
Dubois & Ley (1949)					décérébration		0	+	N^1	0,72				c.granuleux +prélipöid.
Scheidegger (1959)	M	0	5 ans	tr. de la marche	paraplégie	+	+ tardif	+	0	?	+	?	+	poumons

LEUCODYSTROPHIES METACHROMATIQUES PROBABLES MAIS NON AUTHENTIFIEES.

CHAPITRE IV

Tableau clinique

I - Etude clinique des Leucodystrophies Métachromatiques infantiles Familiales - Maladie de Scholz - Greenfield.

A - Le nombre d'observations actuellement connues de Leucodystrophies Métachromatiques infantiles précoces est grand.

En plus de nos dix cas personnels, nous avons pu trouver soixante-six observations indiscutables dans la littérature, mais il y en a bien plus car toutes les observations ne sont plus publiées depuis 1960 et le matériel d'étude qu'elles offrent au biochimiste n'a pas toujours un égal intérêt pour le clinicien.

1°) - L'âge de début de cette forme est variable. Mais on retrouve avec constance un intervalle libre entre la naissance et la date d'apparition des premiers signes.

	nos cas	la littérature
inf^{r} à un an	1	4
1 an - 2 ans	6	54
2 ans	3	8

Cet âge confère à chaque variété une certaine spécificité mais il est bien certain que la division en forme infantile précoce et forme infantile tardive est toute arbitraire ... Nous réservons le deuxième paragraphe de notre exposé clinique à cette dernière.

2°) - Elle touche aussi bien le petit garçon que la petite fille. La sex. ratio : 1.

sexe	nos cas	la littérature
garçons	7	28
filles	5	36
non précisé		2

3°) - Son caractère familial bien souvent retrouvé et son mode de transmission génétique établi. (Nous consacrerons un chapître à ce sujet). Mais il est bien certain qu'on relève à côté de cas familiaux, des cas sporadiques. Il est souvent difficile de conclure à la présence de cas isolés, car

l'enquête génétique n'a pas été toujours bien menée. Rien ne nous permet en tous cas d'invoquer un taux de mutation "spontané" élevé.

	Nos cas	la littérature
cas familiaux	5	32
cas sporadiques	7	29
non précisés		5

4°) - Le mode d'installation des troubles est très variable. Il s'agit bien rarement de difficultés d'apprentissage. Le plus souvent les premiers signes coïncident avec l'apparition de la marche.

Elle peut revêtir l'aspect d'une neuropathie périphérique.

Brain et Greenfield (1950), Jefferson (1958), Hagberg (1960), Thiéffry (1964) ont observé une hypotonie musculaire et une areflexie tendineuse au stade initial de la maladie. C'est elle qui explique la perte des acquisitions motrices : l'impossibilité

d'abord de marcher puis de se tenir debout et enfin plus tard de s'asseoir.

Il faut noter cependant que l'analyse des troubles de la marche est rendue difficile par la coexistence de lésions du système nerveux central et de lésions nerveuses périphériques.

Et cette association peut expliquer une distribution inusitée des troubles du tonus et les manifestations dystoniques (Denny - Brown 1962 , Hag erg 1963).

De toute façon rien ne permet d'attribuer exclusivement les troubles moteurs de la phase initiale à des lésions des nerfs périphériques, car rien n'indique que l'atteinte anatomique du système nerveux périphérique précéde celle des lésions centrales (Thiéffry, Lyon, Aicardi 1964).

L'une des particularités de cette diplégie flasque est de s'accompagner de signes discrets d'atteinte pyramidale. (Brain et Greenfield 1950) et effectivement il n'est pas rare de trouver un Rossolimo bilatéral.

. A l'opposé les signes pyramidaux peuvent dominer la scène et entraîner une paralysie spastique. C'est ce qui explique la multiplicité des

diagnostics qui sont évoqués chez ces enfants, quand ils sont vus tôt.

... et à côté de myopathie, de polyradiculonévrite, on pose le diagnostic de Little, de compression de la moëlle ou d'affection cérébelleuse.

. L'ataxie, la dysarthrie peuvent être parfaitement inauguraux. Et il est signalé dans un certain nombre d'observation comme premier signe : un nystagmus.

Il est d'ailleurs curieux de constater que la présence des signes oculaires semble avoir une prédilection familiale. Cette notion que nous avons retrouvé fréquemment dans la littérature et qui a déjà été signalée par Scholz en 1925 a été notée dans la première famille que nous avons eu l'occasion d'examiner.

	nos cas	la littérature
paraplégie spasmodique	6	43
diplégie flasque	2	10
signes oculaires	2	11
signes cérébelleux	0	9

5°) - Les Leucodystrophies évoluant plusieurs mois sous l'aspect d'une neuropathie périphérique, restent rares et les signes indiscutables d'atteinte centrale ne tardent pas à survenir, quand ils manquent au début. L'areflexie tendineuse est dans ses formes bien souvent le seul signe clinique de neuropathie périphérique. Mais il arrive comme Hagberg et comme Thiéffry et Lyon l'ont décrit, que des réflexes présents même vifs au début, s'abolissent à un stade plus tardif.

La sensibilité est difficile à explorer à cet âge. Mais Hagberg pense que la présence d'une manoeuvre de Lasègue positive témoigne de l'origine radiculaire des douleurs qu'il provoque.

6°) - A ce stade de la vie, l'évolution de la maladie est courte (Peiffer 1959) ; elle va se faire vers une déchéance progressive physique et mentale. Le tableau terminal est le plus souvent celui d'une rigidité de décortication : avec contracture en extension, adduction des membres inférieurs et flexion des membres supérieurs (Bertrand et Thiéffry 1954, Christensen 1961, Hagberg 1963). Des troubles oculaires variés échappant à toute description et des troubles cérébelleux peuvent étayer le tableau clinique.

	nos cas	la littérature
paraplégie spasmodique		17
quadriplégie spastique	10	46
mouvements athétoïdes	1	3
syndrome cérébelleux	4	13

Sur ce fond de contracture permanente, peuvent encore survenir des accès d'hypertonie pouvant entrainer un véritable opisthotonos et une exagération des signes préexistants. Ils sont souvent déclanchés par le tact, la manipulation de l'enfant plus rarement par le bruit ; mais peuvent se voir indépendamment de toute stimulation. Le fait qu'ils s'accompagnent toujours de cris semble témoigner de leur caractère douloureux. La fréquence de ces accès est variable.

Dans notre cas n°12, nous les avons observés par période toutes les dix minutes.

Les convulsions par contre sont rares et tardives.

	nos cas	la littérature
crises d'hypertonie	5	?
convulsions	0	22 (tardives)

L'intelligence toujours indemne au début, va peu à peu se perturber. Il en est de même du langage ; le vocabulaire ne s'enrichit pas, puis s'apauvrit et à la phase ultime toute possibilité d'expression et même de compréhension est perdue.

Cet enfant qui pareillement présentait pour le monde extérieur un intérêt normal quand l'atteinte parelytique était cantonnée aux membres inférieurs va finalement sombrer dans un état d'apathie profonde. L'atrophie optique terminale est habituelle (Hagberg 1963) mais l'exploration des fonctions auditives et visuelles est bien difficile chez ce malade réduit à une vie végétative.

	Intelligence normale au début	Déchéance psychique Intelligence phase terminale
nos cas	12	12
la littérature.	53	57

	nos cas	la littérature
atrophie optique	3 ?	9
cécité	5	46
surdité	?	46 ?

Les troubles bulbaires, les difficultés respiratoires et d'alimentation sont bien souvent la cause de mort de ses enfants. La durée d'évolution est en moyenne de un an mais varie naturellement selon que le nursing est employé ou non.

La longueur de l'évolution n'a pas de caractère familial.

durée d'évolution	nos cas	la littérature
moins de un an	1	6
un an	1	7
de un an à trois ans	7	39

B - La forme infantile tardive est séparée bien arbitrairement de la forme infantile précoce, car il ne fait aucun doute qu'il s'agit de la même maladie.

Ce qui permet de l'individualiser sur le plan clinique c'est l'âge de survenue des troubles. Les acquisitions motrices sont terminées, et bien souvent l'enfant a commencé à être scolarisé. Cela a été le cas dans nos observations n° 5 et n° 6.

L'installation tardive des troubles prive les parents de renseignements précieux en ce qui concerne les conseils eugéniques éventuels car les derniers enfants sont souvent nés quand les aînés tombent malades. Nous avons recherché s'il existait parmi les cas familiaux, un rapport entre le rang de naissance et la date d'installation des troubles. Cela n'apparait pas. (cf arbres généalogiques).

Certains caractères sont plus volontiers rencontrés dans les formes tardives :

. L'atteinte intellectuelle est plus précoce et le tableau démentiel ne tarde pas à apparaître.

. La durée d'évolution de la maladie est également plus longue. (Hollandër 1964). Hollandër faisant l'inventaire des Leucodystrophies (1964), recueillit 60 observations :

- 40 malades avaient moins de 3 ans
- 11 entre 3 et 20 ans
- 9 plus de 20 ans

Il note par ailleurs que plus la maladie débute tôt, plus la durée d'évolution est courte. Les cas qui excèdent quatre ans se rencontrent entre dix et quarante ans.

Ceci n'est pas pour surprendre, car il est de règle qu'une maladie métabolique est d'autant plus grave que son début est précoce.

	durée dévolution
forme infantile précoce	7 mois - 3 ans
forme infantile tardive	1 an - 7 ans
forme juvénile	2 ans - 10 ans
forme adulte	7 mois - 29 ans

II - La forme juvénile.

Les formes juvéniles ressemblent plus aux formes adultes qu'aux formes infantiles par leur symptomatologie clinique. Le tableau terminal est cependant le même que celui de la maladie de Scholz-Greenfield. Elles sortent du cadre de notre travail. Mais elles ont cependant l'intérêt :

- de nous montrer que l'âge confère à cette maladie des aspects différents.

- que l'atteinte motrice est longtemps isolée et que l'installation des troubles sensitifs est tardive.

- que la cécité et la surdité n'apparaissent qu'avec la décortication.

III - La forme tardive.

La Leucodystrophie Métachromatique a certes une prédilection pour le premier âge. Mais elle n'y est pas cantonnée. Indiscutablement il existe des formes adultes. Nous ne voudrions pas nous y étendre, mais simplement en signaler les principaux caractères qui les opposent aux formes infantiles.

Le mode d'installation des troubles est tout différent. Les signes mentaux dominent la scène.

Kaltenbach (1922), Witte (1922), Alzheimer et Nissl (1910), Bosch - Van Bogaert et Dewulf (1939) ont pensé tout d'abord que leurs malades avaient une paralysie générale.

Einarson (1940), Cardona (1939), Ferraro (1927), Barontini une schizophrénie.

Peiffer en 1959 s'efforçant de grouper les différents cas adultes dans la littérature retrouve parmi ses cas personnels bien des troubles psychiques.

- chez Z ... B ... et la soeur Schur le premier diagnostic posé avait été celui de schizophrénie.

- chez Seif, Hä et Tr ... celui de démence progressive.

Helmstaedt (1963) croit au tout début son malade atteint d'état dépressif avec un état schizoïde ; et avait soigné son frère pour une "atrophie de Pick". Il se demande à ce propos si la localisation du processus à la région temporale ne pourrait expliquer les premiers signes cliniques observés bien souvent.

Le diagnostic d'affection psychiâtrique lentement évolutive est souvent longtemps retenu. Car le reste de la symptomatologie tarde à s'installer.

Le deuxième caractère propre en effet à cette forme tardive de Leucodystrophie Métachromatique est sa lenteur évolutive.

. 10 ans, 12 ans, 15 ans dans les cas de Ferraro
. 17 ans dans le cas de Van Bogaert et Dewulf.
. 22 ans dans le cas de Einarson et Neel.
. 25 ans dans le cas de Ettinger (1965).
. 29 ans dans le cas de Morsier et Feldmann.
. 12 ans dans les cas de W.R. de Helmstaedt.

Mais il existe naturellement tous les degrés et la malade de Kaltenbach (1922) est décédé après un an de maladie.

Le tableau clinique terminal est à peu de chose près le même que dans la forme infantile. Un syndrome spasmodique progressif complète ce qui a été appelé par les auteurs "le délire paralytique". Van Bogaert et Dewulf, Witte, Nissl, Alzheimer, Kaltenbach.

Les manifestations épileptiques sont plus précoces. Mais les crises hypertoniques sont tardives. Une composante athétoïde a été parfois notée : (Van Bogaert et Dewulf 1939, Canclas 1963). Ce point semble commun à la forme tardive et la forme juvénile (Lyon, Thiéffry, Arthuis 1964).

Lorsque l'atteinte du système nerveux périphérique prédomine, on peut voir une amyotrophie et des fasciculations. (Canelas 1965).

La mort survient dans un état de déchéance psycho-motrice et de cachexie avancé.

Le caractère familial a été également retrouvé dans ces formes tardives.

Ferraro (1927), Wicke : cas 2 (1938), Peiffer (1959), Cardona (1939) et Tariska (1939). C'est à leur propos que l'association avec d'autres maladies neurologiques a été noté. Et Curtius de dire en 1930, "dans certaines familles, une paraplégie à évolution lente coexiste avec une Leucodystrophie à symptomatologie grave et accelerée". Cette association avait fait évoquer par Van Bogaert et Scholz (1932) une différence de "dose génique" entre homozygotes et hétérozygotes. Le renforcement de la dose pouvant provenir d'une hérédité névropathique ou psychopatique chargée

IV - Il ne semble pas à l'opposé, exister de formes néo-natales et l'observation de Feigin (1954) est en fait celle d'une encéphalopathie circulatoire. (Moser 1960 - Lyon 1964).

Conclusion

Si les formes infantiles, juvéniles, tardives de la maladie s'opposent donc sur le plan clinique, sur le plan histologique et biochimique, elles ont les mêmes caractères. Ceci explique que les mêmes examens paracliniques (Diezel, Peiffer) puissent être utilisés pour aboutir au diagnostic dans les trois formes.

CHAPITRE V

Les examens complémentaires

La Leucodystrophie Métachromatique est la seule Leucodystrophie dont le diagnostic puisse être affirmé du vivant du malade.

Les examens complémentaires qui permettent d'arriver au diagnostic sont multiples mais de valeur inégale. Certains ont une valeur d'orientation (examen du liquide céphalo-rachidien, examen du sédiment urinaire, vitesse de conduction nerveuse). D'autres permettent un diagnostic quasi certain (biopsie d'un nerf périphérique, détermination quantitative de la sulfatidurie, dosage des Arylsulfatases A urinaires).

Nous nous proposons d'envisager :

- dans un premier temps : les examens permettent d'arriver au diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique, en insistant sur leur valeur respective.

- puis d'étudier ce que peuvent apporter les autres explorations biologiques pour la compréhension de la maladie.

Ces méthodes ont été décrites à propos de la maladie de Scholz - Greenfield nous nous limiterons donc dans notre étude à cette forme précoce de Leucodystrophie Métachromatique.

Mais il est bien certain que la généralisation de ses examens permettra seule de se faire une idée de la fréquence de cette maladie. Vraisemblablement, elle apparaîtra moins exceptionnelle qu'on ne l'a dit (St Thiéffry 1962).

I - Les tests urinaires.

Austin (1957) est le premier a avoir montré que l'on pouvait faire le diagnostic de maladie démyélinisante du système nerveux par l'étude des urines. Cette idée découlait logiquement des constatations anatomo-pathologiques que Brain et Greenfield (1950), Norman (1947) avaient faites : au même titre que d'autres organes, les cellules tubulaires du rein contenaient des dépôts métachromatiques.

Il démontre sur cinq cas (famille C, famille T, famille M) que le diagnostic peut être porté par examen microscopique du sédiment urinaire coloré avec les colorants variés d'aniline.

Cet examen est rendu possible, car le matériel granuleux peut être séparé par centrifugation et peut être coloré métachromatiquement dans l'urine. Ce test simple ne nécessité pas une assistance technique importante. Avec le bleu de toluidine 0 à 2 %, on obtient une métachromasie brun-or ou brun-rouge des structures granuleuses.

Les plus caractéristiques pour Austin sont les corps granuleux larges et ovales, d'aspect muriforme. Mais il en décrit six variantes. Il montre qu'ils sont solubles dans les solvants organiques et qu'ils sont anisotropes en lumière polarisée. Et qu'il existe une grande fluctuation de l'excrétion de ces corps dans la journée.

Le diagnostic clinique dans ces cinq cas est confirmé par biopsie rénale et le contrôle des résultats urinaires comparés avec celui de cent dix humains sains ou indemnes de Leucodystrophie.

Austin s'est ensuite attaqué à l'isolement de ce lipide métachromatique. Il s'est efforcé de savoir s'il existait un parallélisme entre la lipidurie métachromatique et le stade clinique de la maladie ; Il note une étroite corrélation entre le matériel granuleux vu dans le cerveau, le rein et le sédiment urinaire. C'est un sulfatide (Jatzkewitz).

L'analyse chimique directe des sulfatides est faite en 1959 par chromatographie différentielle sur papier. Les lipides métachromatiques urinaires migrent pareillement qu'un échantillon de sulfatides cérébraux.

Entre les mains de différents expérimentateurs, les conclusions d'Austin ont été contestée, car il était trop inconstant de trouver des granules Métachromatiques urinaires dans la Leucodystrophie Métachromatique et les causes d'erreurs bien nombreuses (urines non fraîches, infection, mucopolysaccharidurie) - Hagberg et Svennerholm (1959 - 1960) ont confirmé les résultats d'Austin mais ne considèrent plus l'excrétion urinaire de sulfatides comme pathognomonique de la Leucodystrophie Métachromatique. Ils trouvent en effet une

sulfatidurie physiologique dans le premier âge, et considèrent que seule une excrétion anormale de sulfatides urinaires à une valeur diagnostique : le sujet malade excrétant de quatre à cinq fois plus de sulfatides que le témoin.

Il est actuellement admis, par tous les auteurs que seule la détermination du taux de sulfatides urinaires importe, tout en sachant qu'elle subit des fluctuations au cours du nycthémère.

Il est possible d'en étudier le Rf par comparaison avec un échantillon témoin. Hagberg note qu'en plus du large spot de sulfatides métachromatiques un second spot migre plus lentement et serait lui plus caractéristique encore par sa coloration de la Leucodystrophie Métachromatique. Sa nature n'a pu être précisée.

Actuellement une détermination quantitative des sulfatides est possible à partir de la substance isolée par chromatographie cela permet donc d'affirmer le diagnostic mais également permettrait de suivre l'efficacité d'un traitement éventuel, car la Sulfatidurie progresse avec la maladie.

Il est bien difficile de se faire une idée de la positivité de ces tests d'après la littérature. Car depuis 1960, les observations de Leuco-

dystrophie Métachromatique publiées se font rares, et le matériel biochimique est centralisé entre les mains d'experts.

L'unanimité en tous cas est faite pour ne plus conférer à la recherche des corpuscules Métachromatiques quelque intérêt. Mais pour attirer l'attention sur l'étude de la sulfatidurie. Certes cet examen n'a pas la valeur pathognomonique qu'on lui a attribuée, mais c'est un bon examen d'orientation.

Parmi nos douze observations, nous avons trouvé une seule fois des corps métachromatiques dans les urines (cas n°5) et nous les avons cherchés six fois.

La sulfatidurie était présente chaque fois qu'on l'a cherchée (sept fois sur sept). Nous n'avons malheureusement pas pu avoir de détermination quantitative.

Un test rapide vient d'être proposé par Austin (1965 - 1966). Il consiste à mettre en évidence dans les urines des sujets atteints de Leucodystrophie Métachromatique : un déficit en ASA - A. Ce test spécifique colorimétrique a pour avantage de visualiser directement la carence enzymatique responsable de la maladie.

Il serait plus précoce permettant de détecter la carence en ASA dès les premiers jours de la vie.

Austin a trouvé chez le frère indemne d'un enfant de trois ans atteint de Leucodystrophie Métachromatique une activité nulle de la Sulfatase A permettant de suspecter le diagnostic avant l'apparition des signes cliniques.

L'examen du liquide céphalo-rachidien.

N'a pas non plus l'avantage d'être spécifique. Son étude est cependant bien intéressante, et les résultats qu'il apporte ont une bonne valeur d'orientation pour le diagnostic.

Le liquide est normo-tendu, de coloration normale, aseptique. Il est riche en protéines (Brain 1950 - Jefferson 1958 - Hagberg 1960). Les cellules par contre sont normales, ainsi que les sucres et les chlorures.

Cette dissociation albumino-cytologique confère à cette encéphalopathie métabolique un caractère particulier et explique fort bien les hésitations diagnostiques que l'on peut avoir dans les formes qui débutent comme une polyradiculonévrite.

La protéinorachie est constante. Nous l'avons dans nos cas toujours retrouvée et dans la littérature il est exceptionnel de ne pas la rencontrer.

protéinorachie	+	0	?
nos cas	11		1
la littérature (forme infantile précoce)	35	7	23

Certains auteurs ont signalé ne pas l'avoir observée au tout début de la maladie.

Dans notre observation n° 6, l'albuminorachie de notre malade qui avait été dosée au Centre Hospitalier de Lille, avait été trouvée normale. Il en avait été de même dans notre cas n°9 et 11.

A l'opposé les malades qui ont été suivis dans le service du Professeur Mozziconacci avaient une forte albuminorachie, cinq mois après le

début clinique de la maladie. Ainsi chez l'enfant Marq ... Jean-Denis par deux fois l'albumine du liquide céphalo-rachidien était à 0,90 °/00.

Le taux de la protéinorachie est variable.

Dans nos cas les chiffres oscillaient entre 0,60 et 3 gr 10. Dans la littérature, le chiffre le plus haut était de 2,80 °/00. (Hansen 1961).

Il est bien difficile de se faire une idée de l'évolution de la protéinorachie au cours de la maladie. Trop souvent l'examen n'est pas répété.

Nous avons eu l'occasion de suivre l'albuminorachie d'un certain nombre de nos malades ; à plus de six mois d'intervalle ; l'aggravation de la maladie semble s'accompagner d'une élévation du taux de la protéinorachie. C'est également l'opinion d'Isler (1963).

nos cas	1 er examen	2 éme examen
N° 6	normal	1,10
N° 7	0,80	1,30
N° 8	0,65	1,30
N° 9	0,10	0,90
N°11	normal	0,60
N°12	2 gr	3,10

Il n'y a pas de différence significative entre le taux de l'albumine dans le liquide céphalo-rachidien prélevé par voie lombaire et celui prélevé lors d'une encéphalographie - (ou d'une ventriculographie).

L'électrophorèse sur papier (Hagberg 1961) a montré une distribution relativement normale de la fraction protéique. L'augmentation de la protéinorachie combinée avec une distribution

normale des composants électrophorétiques peut être considérée comme contraire à une irritation polyradiculaire.

Canelas (1963) vérifie sur ces cinq cas, les résultats précédemment acquis. Il trouve un protéinogramme du liquide céphalo-rachidien lombaire dans les limites de la normale. Le taux des gamma globulines est toujours normal, contrairement à ce qu'on observe dans une affection inflammatoire cérébro-méningée.

Ces données n'ont pas qu'un intérêt scientifique, elles peuvent orienter le diagnostic dans les formes atypiques où le tableau clinique fait pencher vers une compression médullaire (dans les compressions médullaires basses les protéines du liquide céphalo-rachidien se distribuent comme les protéines sériques) ou une polyradiculonévrite, (Van Sande - Löwenthal et Karcher 1957) les gamma globulines sont augmentées.

Nous avons fait pratiquer électrophorèse et immuno-électrophorèse du liquide céphalo-rachidien dans trois de nos cas.

Dans le cas n°4 : la composition du liquide observé ne différait pas de celle d'un liquide céphalo-rachidien normal. La protéinorachie trouvée n'étant que l'exagération de la protéinorachie normale.

Dans le cas n° 5 : aucune réaction inflammatoire du liquide céphalo-rachidien n'a été retrouvée. Le taux des gamma-globulines était normal.

Dans notre cas n° 12 : nos résultats paraissent contraires à l'habitude.

L'immunoélectrophorèse a mis en évidence un arc de précipitation important correspondant à de l'albumine.

Une électrophorèse faite sur gel de gelose par le Docteur Löwenthal à l'Institut Buungo a montré : une augmentation des gamma-globulines avec baisse des autres globulines. Ce liquide céphalo-rachidien à l'aspect d'un sérum, ce qui laisse penser à une modification de la barrière méningée.

Hagberg (1961) a cherché la présence de sulfatides dans le liquide céphalo-rachidien de trois de ses patients. Il en a trouvé une si petite quantité qu'il lui a été impossible de dire si l'élévation était supérieure à la normale. Certains auteurs (Canelas, Iriya, Escalante) ont même signalé avoir trouvé dans deux cas des corpuscules métachromatiques. Ces découvertes sont trop isolées pour qu'on puisse leur accorder de la valeur.

Les mêmes auteurs (1964) ont étudié la concentration en amino-acides du liquide céphalo-rachidien de leurs patients : ils ont trouvé chez deux de leurs malades des taux de 226 et 128 gr/ml ; la normale étant de 65 à 95 gr/ml. Ils constatent une élévation importante du taux d'acide aspartique et proline.

Ils comparent leurs résultats avec ceux observés dans le Niemann-Pick, la sclérose cérébrale diffuse et la paraplégie spastique, et se demandent si dans ses maladies progressives, la barrière méningée ne s'oppose pas au passage des acides aminés respectifs dans le sang périphérique. "Ce dysmétabolisme des acides aminés peut chronologiquement suivre le désordre lipidque". (Escalante 1964).

Pour intéressantes qu'elles soient, ces constatations nous paraissent cependant de peu d'intérêt pour le diagnostic.

Jatzkewitz (1965) a montré par contre que dans le cortex cérébral il y avait de la sphingomyéline avec un acide gras en C 24 et dans la substance blanche de la sphingomyéline avec un acide gras en C 18. Si l'on arrivait à doser dans le liquide céphalo-rachidien la sphingomyéline, peut-être arriverait-on à circonscrire le diagnostic de cette leucodystrophie. Car la protéinorachie qu'on y retrouve

est bien loin d'être spécifique, on la retrouve dans la maladie de Krabbe et dans cette nouvelle entité qui est la Leucodystrophie Métachromatique associée à une mucopolysaccharidose (Thiéffry, Lyon, Maroteaux 1966).

La biopsie d'un nerf cutané.

Est pour le diagnostic de Leucodystrophie d'un grand intérêt. C'est un acte peu traumatisant et un examen facile à interpréter, même pour un anatomo-pathologiste peu averti de la neuropathologie.

C'est à St Thiéffry et G. Lyon (1959) que l'on duit d'avoir par ce moyen posé pour le première fois le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique.

L'intérêt de cet examen a découlé des constatations anatomo-pathologiques accumulées depuis l'observation inaugurale de Scholz (1925). Cette Leucodystrophie est apparue extrêmement diffuse, s'étendant au nevraxe, au cervelet, et même au nerf périphérique (Scholz). "On trouve au niveau des nerfs périphériques, des substances qui proviennent de la destruction des gaines, mais ne prennent pas les colorants des graisses". Jacobi (1947)

signale une démyélinisation importante des nerfs périphériques et trouve des produits de dégradation métachromatiques dans les cellules de Schwann et dans les macrophages. Ces produits de dégradation, dit-il en sont au stade de prélipoïde. Diezel et Richardson ont fait les mêmes constatations sans en tirer cependant des conséquences.

Dans les cas de Thiéffry et Lyon (notre observation n°4) le fragment prélevé avait été fixé dans le formol à 10 %) avant d'être coupé à congélation et coloré selon les méthodes nécessaires pour faire apparaître la Métachromasie (cf ana. path.). Le diagnostic avait été confirmé par biopsie cérébrale.

Depuis lors, toutes les biopsies nerveuses qui ont été faites dans le service (Dr Lyon, Dr Farkas, Bargeton) ont permis d'affirmer le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique.

Sans exception ceci a été le cas dans nos observations : n° 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11 et 12.

Cette notion a été confirmée depuis par tous les auteurs : Jervis, Hagberg, Norman, Moser, Isler, Massimo, Metz.

Après la coloration myélinique (Spielmeyer) la gaine apparait fragmentée et parfois

totalement décolorée. Avec le bleu de toluidine et le violet de crésyl (méthode de Hirsch et Peiffer) les débris myéliniques prennent une coloration brun-rouge, et avec la thionine ils virent à un rouge très foncé. Du matériel granuleux est trouvé libre le long des faisceaux nerveux, mais il y en a surtout dans les gaines de Schwann (ou ils sont surtout disposés autour des noyaux) et dans des macrophages.

Cette surcharge des gaines et des macrophages en produit métachromatique se retrouve de la racine des nerfs aux ramifications terminales. La biopsie peut donc être faite en de multiples endroits.

Dans le service, au tout début, on prélevait un filet sensitif du musculo-cutané interne à la face interne du bras. Actuellement on préfère prélever un filet du sciatique poplité externe au cou de pied.

Il semble cependant préférable de prélever un fragment du S.P.E. à la jambe au niveau 2/3 supérieur, 1/3 inférieur, car il est d'accès plus facile et risque moins d'être traumatisé avant d'être confié à la microscopie.

La valeur de la biopsie d'un nerf périphérique n'est plus à démontrer. Elle ne risque pas d'induire en erreur si le fragment est

bien techniqué. Il convient naturellement de na pas utiliser de solvants de graisses qui dissoudraient les corpuscules Métachromatiques indispensables au diagnostic.

Son intérêt est bien supérieur à la sulfatidurie qui varie physiologiquement selon l'âge Elle permettrait d'affirmer le diagnostic même dans les tous premiers mois de la vie.

- La microscopie électronique -

Avait été envisagée dans nos cas : n° 3 et n° 4.

Des incidents techniques l'ont rendu difficilement réalisable. Les fragments ont été adressés cependant au Dr Grüner.

J. Grüner en 1960, donne le résultat d'examen fait dans trois cas de Leucodystrophie Métachromatique, les constatations sont identiques dans tous les cas.

Les gaines myéliniques sont gonfléées, fragmentées avec des tourbillons lamellaires surtout à la zone marginale. Les axones sont peu lésés et

encore uniquement lorsque la gaine est très touchée.

Les cellules Schwaniennes contiennent des dépôts amorphes et de volumineux corps myéliniques stratifiés, répondant aux tâches métachromatiques observées sur les couches ordinaires. Il y a quelques dépôts entre les fibres, dans le périnèvre et quelques macrophages.

C'est en fait H.de F.Webster (1962) qui a fait dans la Leucodystrophie Métachromatique la première étude approfondie au microscope électronique. Il étudie un nerf prélevé chez son patient R.E. Nous verrons l'intérêt que l'on peut en tirer plus loin (cf Ana. path.).

Cet examen n'est cependant pas indispensable au diagnostic et il est de réalisation difficile. Les conditions du prélèvement doivent être rigoureuses. Le nerf doit être le plus fin possible et non traumatisé. Il doit être fixé de suite dans le glutaraldehyde avant d'être techniqué.

Nous avons dans notre cas n° 12 fixé un fragment du nerf prélevé au cou de pied pour faire une étude ultrastructurale d'une part et d'autre part une étude de la plaque motrice. Les travaux sont en cours, mais ils n'auront pas de

toute façon de conséquence pratique pour le diagnostic, affirmé par ailleurs.

La vitesse de conduction nerveuse.

Comme nous l'avons vu au chapître précédent l'existence des lésions démyélinisantes des nerfs périphériques est une des particularités anatomiques les plus remarquables de la Leucodystrophie Métachromatique. Elle ne la partage avec aucune autres variétés de Leucodystrophie et de dyslipoïdose (Thiéffry, Lyon et Aicardi 1964). La maladie frappe probablement la totalité des nerfs myélinisés ; et ces lésions sont précoces (Thiéffry et Lyon).

A l'appui de cette découverte pathologique une étude électrophysiologique de la conduction nerveuse chez l'enfant souffrant de Leucodystrophie a été entreprise en 1963 par Fullerton. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux que l'on a obtenu dans la diphtérie nerveuse expérimentale (Mac Donald 1962) et dans les démyélinisations nerveuses segmentaires obtenues par "exporimental allergic" (Cragg 1964). La Leucodystrophie Métachromatique est le premier exemple de maladie dans laquelle la démyélinisation secondaire est associée à une réduction de la conduction nerveuse.

Fullerton en 1964 s'est efforcé d'expliquer ce trouble de conduction, par un défaut de maturation normale des fibres nerveuses. Elle prend pour arguments le fait que chez les enfants prématurés de un mois la vitesse de conduction dans les nerfs moteurs est de 18-22 m/s. Cette opinion n'avait pu être refutée jusque là faute d'argumentation. Avec les résultats obtenus chez ses deux patients : L.F. et D.F. elle repousse son hypothèse. En effet :

L.F., avait une Leucodystrophie Métachromatique à un stade avancé ; la vitesse de conduction dans le nerf moteur était réduite.

Son frère D.F., de quatre ans plus jeune, était dans un état clinique moins avancé et sa conduction nerveuse quoique anormale était plus rapide que chez son frère L.F. Ceci veut dire que la conduction se ralentit avec les progrès de la maladie.

Dans nos observations n ° 7, 8, 9, 11 et 12, la mesure de la vitesse de conduction nerveuse a fournit la preuve d'un trouble fonctionnel des nerfs périphériques et une biopsie nerveuse la preuve de la lésion anatomique.

I - La vitesse de conduction motrice a été mesurée sur le nerf sciatique poplité externe et le nerf cubital, la stimulation a été pratiquée avec des électrodes percutanées bipolaires. (distance interélectrodes : 2 cm). La réception a été faite par électrodes intramusculaires (F. Chaumont et A. Lerique).

Thomas et Lambert (1960) ont mesuré la vitesse de conduction dans le nerf cubital à l'avant bras chez des enfants en bonne santé, d'âges différents suivant la technique utilisée par Fullerton :

A l'âge de cinq ans la vitesse de conduction est la même que chez l'adulte normal : de 47 à 73 m/seconde.

Fullerton, trouve chez les enfants atteints de Leucodystrophie Métachromatique :

. 11,1 m/seconde dans le cas S.D.
. 19,0 m/seconde dans le cas L.F.
. 33,4 m/seconde dans le cas D.F.

- Dans notre observation n° 8, nous avons trouvé : 7 m/seconde sur le cubital.

- Dans l'observation n° 11 : 17 m/seconde.

- Dans l'observation n° 12 : 20 m/seconde.

Gamstorp (1963) donne comme vitesse de conduction normale dans les fibres motrices du sciatique poplité externe de trois à huit ans : 57,5 m/seconde ; de un à trois ans : 53,7 m/seconde.

Fullerton, trouve dans ses cas de Leucodystrophie : 6,9 et 8,1.

- Dans l'observation :

. n° 7 nous trouvons : 5-9 m/seconde.
. n° 8 nous trouvons : 17 m/seconde.
. n° 9 : de 14 à 17 m/seconde.
. n°11 : de 11 à 14 m/seconde.
. n°12 : 11,5 m/seconde.

Cette diminution de vitesse de conduction intéresse le nerf sur toute la longueur explorée, même dans sa portion distale. Mais le ralentissement n'est pas égal sur toutes les fibres ; elles ne sont pas toutes de même taille, et les altérations ne sont pas nécessairement au même degré.

L'étalement des réponses par stimulation haute en témoigne.

- Dans l'observation n° 9 : la reception dans le muscle pédieux droit de la stimulation du S.P.E. au cou de pied donne une réponse étalée

d'environ 20 %. La durée des réponses est de 10 à 14 m/seconde, en réception bipolaire.

- Dans l'observation n° 11 : les délais entre les stimulations basses et les réponses sont également très augmentées, mais la durée de réponse n'est que légèrement élevée.

- Dans l'observation n° 12 : la réponse dans le muscle pédieux est de 11 m/seconde, les latences distales sont augmentées.

II - Il n'y a des variations individuelles importantes chez les sujets bien portants dans les réponses au stimulus nécessaire à l'excitation des fibres motrices d'un tronc nerveux.

Fullerton (1964) signale que compte tenu de la profondeur du nerf, des variations anatomiques, de la résistance des tissus, le voltage nécessaire pour une stimulation supra-maximale était plus grand chez le patient atteint de Leucodystrophie Métachromatique que chez le normal. Ceci suggère que le seuil électrique des fibres anormales était substantiellement élevé.

III - L'amplitude du potentiel d'action musculaire recueilli dans le cas de Leucodystrophie Métachromatique (Fullerton) est voisin de ce qu'on observe chez le sujet normal.

Thomas et Lambert (1960) trouvent :

. 5,8 à 7,1 mv à 3 ans.
. 10,5 mv à 12 ans.
. de 3 mv à 2-3 ans.

Fullerton, trouve dans ses cas des résultats semblables.

- Dans notre observation n° 9 : au niveau du pédieux droit on trouve : 2 mv.

- Dans notre observation n° 11 : ils sont dans les limites de la normale.

L'augmentation de fréquence des potentiels n'est pas toujours facile à obtenir chez des enfants indociles et atteints de lésions du système nerveux central. Néanmoins, il semble exister dans tous les cas un contraste remarquable entre un tracé de contraction volontaire relativement bien conservé et l'effondrement de la vitesse de conduction motrice des nerfs (Thiéffry, Lyon, Aicardi 1964)

La chronaximétrie permet d'affirmer la présence de fibres musculaires dénervées.

- Dans notre observation n° 8, nous l'avons pratiquée.

Ainsi, la simple mesure de la vitesse de conduction dans un nerf moteur peut être considérée comme un test valable d'orientation diagnostique.

Elle permet de sélectionner les cas où la biopsie d'un nerf périphérique s'imposera pour affirmer le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique.

LES EXAMENS DE COMPLEMENT

Parmi les examens susceptibles d'apporter une aide au diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique, les biopsies ont un grand intérêt.

Elles ont pour but de rechercher au niveau des organes du sujet malade des dépôts de corps métachromatiques.

I - La biopsie cérébrale.

A rendu des services indiscutables, pour arriver au diagnostic. Blackwood et Cumings en 1959 l'ont faite chez sept patients atteints de encéphalopathie progressive.

Les biopsies étaient faites dans le lobe frontal. Le fragment prélevé contenait de la substance blanche et du cortex.

Une partie était congelée pour analyse histochimique. Le reste mis dans le formol pour étude histologique. Ils sont arrivés par ce moyen à faire :

. quatre fois le diagnostic histo-

logique de Leucodystrophie Métachromatique alors que : sept fois le diagnostic chimique avait pu être posé.

Il n'en reste pas moins que cette méthode doit rester l'exception, car elle n'est pas sans danger et surtout n'apporte pas plus de renseignements que la biopsie d'un nerf périphérique. Même les études histochimiques et enzymologiques peuvent être pratiquées sur les nerfs périphériques ou les fragments biopsiés de reins (Jatzkewitz 1965).

Parmi nos douze cas, nous l'avons pratiqué une seule fois (observation n° 4) pour confirmer les données de la biopsie d'un nerf périphérique (Thiéffry et Lyon 1959).

II - La biopsie rénale.

Permet de retrouver les dépôts métachromatiques dans les tubes contournés, l'anse de Henlé et les tubes collecteurs du rein. Elle permet naturellement de poser le diagnostic de cette Leucodystrophie, ce que depuis longtemps avaient envisagés Scholz (1925) - Greenfield (1933) - Jacobi (1947) - Norman (1950) - Wolfe en a fait une étude importante en 1964; Nous en reparlerons à l'anatomie-pathologique.

Austin (1957) a montré clairement que la présence de matériel métachromatique dans le

sédiment urinaire était directement en rapport avec l'accumulation de ce matériel dans le rein.

Hagberg (1960) a confirmé cette notion. Jervis (1957) en recommande l'emploi.

Entre des mains averties, ce moyen diagnostic, peut être utilisé, mais il n'est pas sans danger dans le premier âge. Nous l'avons faite dans notre observation n° 8 ; elle a montré des dépôts de lipides métachromatiques dans les cellules de l'épithélium tubulaire. L'étude complète de la fonction rénale n'avait pas révélée d'altération du fonctionnement tubulaire.

Le déficit en ASA - A expliquant l'excès des Sulfatides peut être objectivé (Jatzkewitz 1966) par des méthodes histo-enzymatiques sur les coupes de foie comme de reins prélevés in vivo ou de suite post-mortem.

III - La biopsie rectale.

A été proposée comme moyen diagnostic des Neurolipidoses par Nakaï et Landing (1960). Ils ont montré que dans ce groupe de maladie, les cellules nerveuses du plexus mésentérique ont un aspect morphologique et histochimique semblable à celles du système nerveux central (Martin 1963) - (Metz 1965).

Bodian et Lake (1963) ont pu par biopsie rectale poser quatre fois le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique : ils ont pu avec les colorants basiques d'aniline reconnaitre les corps Métachromatiques et une altération de la gaine de Myéline.

Dans deux cas, ils ont confirmé leur diagnostic par biopsie cérébrale.

Eventuellement, la biopsie rectale permet de prélever du matériel pour étude enzymatique.

Mais elle est délicate à réaliser, car elle doit être profonde, presque sous-séreuse. C'est ce qui explique la négativité de bon nombre de prélévements ; et le danger qu'elle fait courir au malade (Andermann 1964).

III - La biopsie de la pulpe dentaire.

Zeman en 1964, signale avoir observé une grande quantité de sulfatides dans le nerf de la pulpe dentaire. Il propose donc avec Gardner (1965) le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique par biopsie de la pulpe dentaire.

Le tissu pulpaire de la dent peut être obtenu par extirpation de la pulpe sans extraction de la dent : ce qui pour des raisons esthétiques et fonctionnelles est préférable au deuxième moyen qui consiste à recueillir la pulpe, la dent extraite. Il est naturellement indispensable de ne pas recueillir de la pulpe nécrotique. Mais on peut fort bien se procurer une quantité suffisante de pulpe viable dans une dent carriée ou restaurée.

Les dents passagères de l'enfant sont les plus adequates pour le recueil de la pulpe ; car elles ont un canal isolé, ce qui permet de recueillir facilement du tissu pulpaire. Les canines temporaires (mandibulaires ou maxillaires) sont généralement choisies, car elles fournissent de plus grande quantité de tissu pulpaire et leurs racines subissent une résorption au même âge que celles des incisives centrales et latérales.

La technique de la pulpectomie partielle a été décrite par Mc Donald (1963) et permet d'extirper la pulpe en une seule pièce. Elle consiste à aborder la chambre pulpaire par la face linguale de la dent et à élargir le canal pulpaire. Le tissu pulpaire est fixé dans

le formol et posé bien à plat sur du papier lisse.

Si le patient a atteint le stade, où une extraction dentaire peut être faite, il est plus facile de prélever une incisive centrale ou latérale, car le sacrifice d'une de ses dents ne pose pas de problème pour l'architecture dentaire comme cela pourrait l'être après extirpation d'une canine.

Les dents permanentes de l'enfant peuvent être également utilisées. Mais il convient au préalable de s'assurer de la morphologie du canal pulpaire par radiographie intra-orale, car le canal peut être dédoublé. Dans le choix de la dent on se guidera sur leur importance dans l'articulé dentaire et sur l'esthétique. Une dent malposée ou incluse peut parfaitement être utilisée pour le diagnostic.

La pulpe une fois fixée, est colorée selon la méthode de Von Hirsch et Peiffer (1957) ou avec le bleu de toluidine de Landsmeer (Stam 1960). La métachromasie brune observée est naturellement effacée par un mélange alcool-chloroforme qui dissout les sulfatides.

Les résultats obtenus par Gardner (1965) sont concluants et font de cet examen un moyen sûr pour arriver au diagnostic. Ils ont en effet montré que des quantités anormalement importantes de lipides métachromatiques sont présents dans la pulpe dentaire de sujets atteints de Leucodystrophie Métachromatique, et qu'il n'en existe pas chez les individus normaux et chez des patients atteints d'autres maladies neurologiques. Il ne leur a pas été possible de pratiquer cet examen pour la détection des hétérozygotes.

L'information diagnostique obtenue par la biopsie de la pulpe dentaire apparaît égale à celle fournie par la biopsie d'un nerf périphérique. La pulpe dentaire est en effet riche en fibres myélinisées qui sont seulement du type A et probablement intermédiaire B (Sicher 1959). Ce procédé pourrait être utile pour suivre l'évolution des altérations histochimiques dans les cas connus.

Dans notre cas n° 12, nous avons prélevé une canine et extrait la pulpe dentaire. Pour faire des coupes au microtome, on a dû in-

clure dans la paraffine, ce qui a altéré la métachromasie. Le nerf dentaire est apparu démyélinisé par endroit. Mais aucun dépôt métachromatique n'a été vu sur les coupes.

Une multitude d'autres examens ont été proposée pour arriver au diagnostic de Leuco-dystrophie Métachromatique du vivant du malade :

1°) - L'examen du sédiment salivaire coloré avec le bleu de toluidine acide, a permis à Canelas et coll. (1964) de faire chez quatre enfants de la même famille le diagnostic de Leuco-dystrophie Métachromatique. Ils ont trouvé en effet des corps granuleux métachromatiques gros et libres, tout à fait semblables à ceux que l'on peut trouver le cas échéant dans les urines. Ceux-ci sont tout à fait différents des cellules épithéliales et des corps salivaires communément retrouvés dans le sédiment salivaire normal (Calonius 1958).

Un meilleur résultat peut être obtenu après cathétérisme de la parotide ou de la sous-maxillaire. Des biopsies de la parotide ont été faites. Elles ont montré le dépôt de corps granuleux fins, brunâtres à l'intérieur des cellules tapissant les canalicules intralobulaires de la glande. Il en existait également dans les tissus voisins au sein de cellules histioïdes.

Nous n'avons pas trouvé dans notre observation n° 12 de corps métachromatiques dans la salive. L'enfant cliniquement avait des parotides de volume normal.

2°) - Canelas en 1963 a pu également dans deux cas (MAR et OA) faire le diagnostic de Leucodystrophie par étude histologique d'une biopsie de foie. Il y avait des corpuscules métachromatiques dans les cellules de Küpfer.

3°) - Plus intéressante est l'étude de la cholecystographie, car elle apporte des résultats presque constants.:

Il y a fort longtemps que les anatomo-pathologistes étaient frappés par l'état de la vésicule biliaire dans cette maladie.

Scholz (1925) - Greenfield (1963) - Jacobi (1947) - Brain et Greenfield (1950) - Peiffer (1959) - Norman (1960).. Hagberg (1961 - 1962) signale que la sclérose de la vésicule biliaire trouvée à l'autopsie peut être décelée du vivant du malade car elle rend impossible son opacification par les produits radio-opaques. Cette constatation a été retrouvée dans la littérature et l'existence d'une vésicule exclue est un appoint pour le diagnostic.

Nous avons fait une cholecystographie dans nos observations n° 8, 9, 10, 11 et 12. Quatre fois la vésicule n'a pas pu être opacifiée.

Dans l'observation n° 9, la cholécystographie était normale.

Dans l'observation n° 1, la vésicule biliaire macroscopiquement était normale à l'autopsie.

Dans l'observation n° 6, il n'avait pas été fait de radiographie de la vésicule biliaire mais histologiquement, celle-ci contenait dans les replis de sa muqueuse un abondant matériel métachromatique.

Tous les autres examens qui ont pu être pratiqués dans cette maladie n'ont pas d'intérêt diagnostic. Nous les envisagerons rapidement car ils ont cependant l'intérêt de montrer l'intégrité fonctionnelle des organes qui sont le siège des dépôts métachromatiques.

Nous nous proposons donc d'étudier chacun des viscères l'un après l'autre du point de vue fonctionnel réservant pour le chapître anatomo-pathologique leur étude histologique.

I - Les explorations sanguines sont de peu de secours dans la Leucodystrophie Métachromatique.

Austin (1958) a signalé avoir retrouvé des dépôts métachromatiques dans les cellules blanches du sang périphérique et de la moëlle, surtout dans les éléments de la série granuleuse. Ce fait n'a jamais été confirmé par les auteurs qui les ont cherchés depuis 1958.

Dans nos doune observations, toutes les numérations globulaires étaient normales. Nous avons cependant demandé un examen de la moëlle sternale dans le cas n° 3, car il nous semblait exister une dysmorphie faciale pseudo Hurlerienne,

et dans le cas n° 12 à titre systématique. La moëlle était normale et dans le cas n° 12 elle ne contenait pas de granules métachromatiques.

Il se peut que les constatations d'Austin en 1958 rejoignent celles de St Thiéffry - G. Lyon dans le cas Eric CHER ... (que nous envisagerons au diagnostic différentiel), c'est à dire que les granules qu'il a vu s'apparentent à ceux décrits par Adler. Il semble en effet que parmi les dyslipoïdoses puisse être envisagée une nouvelle entité associant une mucopolysaccharidose et une sulfatidose (Lyon 1966).

Le patient de Moser (1964) et les patients d'Austin (1961 - 1963) présentaient eux aussi des granules de Adler - Reilly dans leurs globules blancs. Il est encore trop tôt pour conclure définitivement sur ce point. Mais ce que l'on peut presque affirmer à coup sûr c'est l'intégrité du sang périphérique et de la moëlle dans la Leucodystrophie Métachromatique.

Hagberg (1961) a étudié la composition chimique du plasma en glycolipides. Il n'a pas trouvé de différence significative avec le sujet normal : le taux des sulfatides ne parait pas élevé. Il trouve successivement chez trois sujets : 3,9 - 3,4 - 3,7.

La normale étant de : 2,7 à 4,7 mg/100 ml (Hagberg et Svennerholm 1960). Cependant, ces auteurs trouvent un taux de cholestérol élevé dans les trois cas examinés.

Cette hypercholestérolémie n'a pas été signalée dans la littérature et nous ne l'avons pas retrouvée dans nos observations.

Hagberg en 1960 trouve un cholestérol total à 2,40 gr/l.

Hansen (1961) trouve des lipides à 9,90 gr/l et un cholestérol total à 2,65 gr/l.

Massimo et Canelas (1963) signalent un cholestérol normal.

	n° 3	n° 4	n° 14
Lipides	6	7 gr	8 gr
Cholestérol total	1,82	1,72	1,50
Cholestérol estérifié	1,20	0,90	

- dans nos cas -

II - Le bilan protidique n'a jamais été retrouvé anormal tout au moins au début de la maladie. L'état cachectique terminal peut certes s'accompagner d'une hypoprotidémie mais elle est bien aspécifique de la maladie.

Des électrophorèses sanguines sont rarement pratiquées au début de la maladie.

Comme le fait remarquer Hansen (1961) il y a peu de choses à en attendre ; tout au plus existe-t-il une élévation des alpha et des gamma globulines.

De toute façon comme nous l'avons vu à propos du liquide céphalo-rachidien : les modifications électrophorétiques du sérum ne sont jamais reflétées dans le liquide céphalo-rachidien. La protéinorachie trouvée dans ce dernier n'est que l'exagération de la protéinorachie normale.

Nous avons eu l'occasion de demander une étude électrophorétique dans nos observations : n° 4 et n° 12.

	n° 4	n° 12
protides totaux	86 gr	78,50
albumine	46 gr	57 gr
globuline	40 gr	43 gr
alpha	17,50	5 + 13
béta	12,70	11
gamma	9,80	14

L'analyse immuno-électrophorétique du sérum du n° 12 a montré une augmentation sensible de l'ensemble des alpha ; et de alpha 1 principale. Les immuno-globulines sont normales.

III - Les tests d'exploration fonctionnelle hépatique qui ont été pratiqués dans la Leucodystrophie Métachromatique sont rares.

Ce fait n'est d'ailleurs pas pour surprendre car cliniquement rien attire l'attention vers le foie qui est en règle de volume normal. De plus c'est surtout dans les cellules de Küpfer que l'on trouve des corpuscules métachromatiques, et aucun compte rendu d'autopsie ne signale d'existence de nécrose des cellules hépatiques ni de sclérose.

Dans notre observation n° 12, le bilan hépatique que nous avons fait à notre petit malade était normal. Aussi bien pour ce qui est des tests de cytolyse que pour les tests de floculation - (idem chez Monique J ..)

La sécretion de la bile se fait normalement et dans la cholangiographie que nous avons fait dans notre observation n° 11, hépatique et cholédoque apparaissent normaux. Les passages duodénaux se font à la 30 éme minute mais la vésicule demeure exclue.

Nous avons dans l'observation n° 12 prélevé de la bile A - B - C. Il ne nous a pas été possible d'y mettre en évidence de corps métachromatiques. Sur la chromatographie de la bile en couche mince : "absence de sulfatides décelables sur l'échantillon analyse".

IV - Les épreuves fonctionnelles rénales, n'apportent rien de bien particulier pour le diagnostic. Elles ne sont d'ailleurs qu'exceptionnellement signalées dans les observations recueillies dans la littérature (Escalante 1964).

Nous n'avons jamais trouvé d'hyperazotémie même dans les formes évoluant lentement. Une albuminurie a été retrouvée chez le malade hospitalisé au Massachusetts General Hospital (1962) et chez un de nos malade (obs. n° 12).

Hagberg (1962) - Farber (1963) signalent que dans leurs cas les épreuves rénales étaient normales.

Parmi nos cas : un bilan rénal complet a été fait aux malades n° 10, n° 4 et n° 12. Il s'était avéré tout à fait normal. Au n° 8, ce bilan avait été complété par une biopsie rénale qui ne montrait aucune altération glomérulaire et la localisation exclusive des granules métachromatiques aux tubules.

A l'un de ses malades, Hagberg (1962) a fait une urographie intra-veineuse. Il n'a pas noté de troubles de sécretion du produit de contraste ni de retard à l'évacuation. Les cavités pyélo-caliciel-les étaient normales. Nous avons obtenu les mêmes résultats dans notre observation n° 12.

L'aminoacidurie a été tout particulièrement étudiée par Escalante (1964). Il signale avoir trouvé dans deux formes infantiles tardives une élévation des acides aminés urinaires.

Nous avons fait une étude chromatographique des acides aminés urinaires dans nos observations : n° 3, 4, 10 et 12.

Nous ne trouvons pas d'acides aminés anormaux ni d'élévation anormale de leur taux d'excrétion.

Nos cas	n° 3	n° 10	n° 4	n° 12
Acide cystéïque	+			
Acide aspartique			traces	
Acide glutamique	±		±	traces
Glycocolle		++		±
Sérine		+		traces
Taurine				+
Alanine		±	+	traces
Glutamine		±	±	traces
Thréodine		±		
Histidine		+	+	
Ac. amino iso butyrique				
Méthylhistidine				
Lysine	±			traces
Arginine				

V - L'examen oculaire.

A fait l'objet de nombreux travaux.

Nous avons vu la fréquence avec laquelle était noté des mouvements oculaires anormaux. Scholz en 1925 insistait déjà sur ce point. (cas 1, cas 2). Il convient cependant de signaler qu'on les rencontre moins souvent dans la Leucodystrophie Métachromatique que dans d'autres dystrophies de la substance blanche.

Dans certains cas, il s'agit d'un nystagmus. Dans d'autres cas de mouvements pendulaires échappant à toute description. Ceux-ci surviennent souvent au décours de la maladie, mais ils peuvent être inauguraux. (Scholz 1925 - nos cas : 1, 2, 3 et 12). Il est d'ailleurs curieux de constater que ces mouvements oculaires quant ils surviennent chez des enfants d'une même famille, apparaissent volontiers au début ; dans notre cas n° 3, la mère de famille avait diagnostiqué la maladie chez son enfant avant même l'apparition des troubles de la marche, car ses yeux commençaient "à tourner" comme chez ses frères.

L'atteinte de la motricité oculaire extrinsèque et intrinsèque est assez tardive semble-t-il. De même que l'acuité visuelle.

Dans le cas 1 de Scholz (1925) la cécité semble avoir été très précoce. Il est de toute façon souvent difficile de l'affirmer à un stade évolutif avancé. Notre enfant n° 12 qui était coupé du monde extérieur suivait des yeux la lumière. Il avait un reflexe optokinétique.

L'étude systématique du fond d'oeil et les électrorétinogramme permettent une approche du problème, même si l'étude du champ visuel et de l'acuité visuelle est impossible du fait de la déficience psychique de ces malades. (Van Bogaert 1964).

Le fond d'oeil a été considéré par la majeur partie des auteurs comme normal pendant toute la durée de la maladie. L'atrophie optique est tardive : dans les cas que nous avons colligés nous l'avons trouvée neuf fois. Cogan et coll. (1958) ont montré que des lésions myéliniques importantes pouvaient déjà exister alors que l'examen du fond d'oeil ne révélait aucune atteinte particulière du nerf optique.

Aucune anomalie purement rétinienne n'a été rapportée. Cependant, comme nous le verrons à l'anatomie-pathologique, il y a des lésions incontestables des cellules ganglionnaires. De telles lésions n'ont pas toujours de témoignage ophtalmoscopique (Renard 1963).

Dans notre observation n° 1, le fond d'oeil révélait une atrophie blanche de la papille.

Dans l'observation n° 3, il était considéré comme normal.

Dans les observations n° 4, 5, 6, 7, 10 et 11, on note rien de particulier.

Dans l'observation n° 8, la vision est suffisante pour que l'enfant suive des yeux un objet. A l'examen ophtalmoscopique, les papilles ont un bord net et une coloration normale, mais les deux macula ont une couleur gris-verdâtre très singulière.

Cet aspect du fond d'oeil a été retrouvé dans notre observation n°9 ; les régions maculaires sont grisâtres et la macula apparait rouge.

Dans l'observation n° 12, il nous a été possible de suivre l'évolution du fond d'oeil :

. le 10 novembre 65 : on notait une discrète pâleur papillaire surtout à gauche.

. Le 12 janvier 66 : papilles à bords nets pâles. La macula droite est très rouge, peu infiltrée (pas d'aspect "oedémateux"). La macula gauche a un aspect "dégénératif".

. le 14 février 66 : les papilles sont pâles, d'aspect atrophique. Il existe une accentuation modérée des reflets rétiniens périmaculaires. Pas d'hémorragie ni d'exsudat.

. le 1 mars 66 : l'aspect est inchangé.

Il nous semble donc être inexacte d'affirmer que le fond d'oeil reste normal jusqu'à un stade évolutif avancé de la maladie.

Cogan (1962) pense que l'aspect brun gris de l'aire maculaire est significatif.

L'électrorétinogramme est normal dans la Leucodystrophie Métachromatique. Cet élément nous semble important pour éliminer une dégénérescence tapéto-rétinienne que pourrait évoquer l'aspect de la macula rougeâtre observé dans quelques observations de Leucodystrophie Métachromatique (Adams). On sait en effet que dans les formes de Leucodystrophie hérédo-familiale accompagnée de dégénérescence tapéto-rétinienne, l' E.R.G. est aboli.

Les deux électrorétinogrammes que nous avons pratiqués (observations n° 4 et 12) étaient normaux.

VI - Les explorations digestives.

Dans la Leucodystrophie Métachromatique n'ont guère été poussées avant Masters et coll. (1963).

Ceux-ci ont été amenés à examiner cinq enfants pour une détérioration mentale et physique progressive ; mais ils attiraient l'attention vers la sphère digestive par les signes fonctionnels qu'ils accusaient :

- un enfant (cas 2) présentait des épisodes douloureux abdominaux avec constipation opiniâtre. Le lavement baryté mettait en évidence un Mégacolon.

- un enfant (cas 3) avait présenté un syndrôme abdominal aigü. A l'intervention on avait trouvé une perforation iléale, une péritonite et une gangrène de l'anse intestinale. Malgré la ressection chirurgicale de l'anse malade et la toilette péritonéale, l'enfant continuait à avoir des coliques abdominales.

- un enfant (cas 5) avait des crises douloureuses abdominales périodiques.

A la nécrops les intestins des trois enfants apparaissaient par endroit distendus et à d'autres endroits rétrécis ; les plexus mésentériques étaient d'apparence normale.

Ce dysfonctionnement sérieux du transit intestinal avait fait évoquer à Masters, le diagnostic de maladie de Hirschprung (cas 2 et cas 3). L'un des deux (le cas 2) avait eu, tout petit, une tachycardie paroxystique ; et à l'autopsie on lui avait trouvé une cardiomégalie et une distension considérable de l'iléon et du colon. Masters en déduit que l'association cardiomégalie-mégacolon est la preuve de l'atteinte du plexus autonome des viscères (comme dans la maladie de Chagas).

Il ne lui a pas été cependant possible de détecter des dépôts métachromatiques dans le plexus autonome.

Bodian et Lake (1963) après Globus (1942) - Landing (1957) - Nakaï (1960) ont montré les rapports qu'il y avait entre les neurones du système nerveux central et le plexus mésentérique recommandant la biopsie rectale pour le diagnostic des Neurolipidoses (Hagberg - Sourander - Thoran 1962).

Il semble donc que les observations de Masters ne sont pas isolées. Nous avons dans notre cas n° 12 été amené à chercher la cause d'une hématémèse survenue au cours d'évolution de la maladie. Cet enfant étant nourri par sonde et ayant reçu pour une laryngite rougeoleuse une importante dose de cortancyl (2 mg par kilos).

Radiographie d'estomac - transit du grêle étaient normaux. Nous avons complété les explorations digestives par un lavement baryté. Lui aussi était normal.

Dans nos douze observations nous n'avons jamais fait de biopsie rectale.

VII - Les explorations neuro-radiologiques.

Les radiographies du crâne qui ont été pratiquées dans la Leucodystrophie Métachromatique ont toujours été considérées comme normales. Jamais il n'a été trouvé de signe d'hypertension intra-crânienne et les grosses têtes que certains ont cru retrouver dans les Leucodystrophies Métachromatiques, ne se sont jamais accompagnées de disjonction des sutures.

Les encéphalographies gazeuses ou ventriculographies qui ont été faites, l'ont bien souvent été à l'époque où le diagnostic de Leucodystrophie ne pouvait être fait que par étude du système nerveux post-mortem. Elles ont cependant l'intérêt de nous montrer la rareté de la dilatation ventriculaire dans cette maladie, notion que nous verrons à l'anatomie-pathologique.

L'encéphalographie est trouvée normale par Brain et Greenfield (1950). Cas 1 et cas 2 Wohlwill (1958) - Hain (1958) - Norman (1960) - Christenson (1961) cas 7 et 8 et cas 9 - Abraham (1963) cas 1 et cas 3 Canelas (1963).

Elle est par contre notée anormale par :

- Jacobi (1947 qui trouve une asymétrie des ventricules VLG inférieur VLD.

- Jervis (1960) qui note dans son cas 2, une atrophie cérébrale modérée mais pas d'asymétrie.

- Norman (1960) dans son cas 2, qui trouve une petite dilatation de V-4 et un libre passage de l'air dans les citernes de la base.

C'est dire la modicité des anomalies trouvées.

Nous n'avons fait que deux fois une encéphalographie gazeuse dans nos douze cas ; une c'était pour guider le geste neurochirurgical pour la biopsie corticale (n° 4). Cette encéphalographie gazeuse a revélé une dilatation modérée de la corne frontale gauche sans déplacement du système ventriculaire. L'autre (n° 8) a montré des citernes pré et péri-ventriculaires et des citernes postérieures excessivement développées. Mais le système ventriculaire était en place.

Il nous parait donc difficile de parler d'hydrocéphalie dans cette maladie et la notion de grosse tête nous parait devoir être totalement abandonnée car elle ne repose sur rien. Nous verrons que le poids du cerveau n'est pas anormalement élevé.

Farber (1963) a été amené à suivre l'évolution de la maladie chez un enfant pendant deux ans.

. A sept ans, le périmètre crânien était de : 50,5 cm.

. A neuf ans et trois mois de : 51 cm.

Chez notre malade n° 11, le périmètre crânien était à deux ans de 52 cm. (+ 2 écarts standards).

Chez notre malade n° 12, le périmètre crânien était de 47 cm et en quatre mois il ne s'est pas modifié.

Il ne semble donc pas y avoir plus de Mégalencéphalie que d'hydrocéphalie.

VIII - L'Electroencéphalogramme a dans cette encéphalopathie un intérêt considérable. Car il permet de déceler l'apparition éventuelle des signes comitiaux qui dans la forme infantile sont toujours très tardufs (c'est l'inverse dans la forme juvénile et adulte).

Les convulsions quand elles surviennent, s'installent une fois la quadriplégie et bien souvent l'état de décortication présent.

Les signes électriques peuvent rester isolés.

Parmi les observations que nous avons compulsées, nous avons trouvé : vingt fois des crises convulsives dans la forme infantile précoce.

- neuf fois les convulsions étaient survenues tardivement.
- onze fois au cours de la maladie.
- trente-huit fois il n'en a pas été notées.

Ce dernier chiffre est certainement au-dessus de la réalité, car bien souvent les électroencéphalogrammes non répétés n'ont pu permettre de déceler l'apparition des signes de comitialité.

Le tracé électroencéphalographique au tout début de la maladie est le plus souvent normal. En tout cas symétrique. Jefferson (1958) trouve chez son malade une dysrythmie générale.

Il pense "que de telles données peuvent être utilisables pour le diagnostic de Leucodystrophie". Il n'en est rien (Pampiglione 1961).

Les anomalies enregistrées sont souvent diffuses et entrainent une désorganisation de l'activité rythmique de fond. Parfois, elles vont s'associer avec des décharges d'ondes pointues multifocales qui annoncent la comitialité (Hagberg 1962).

La notion d'évolutivité du tracé E.E.G. est trouvée dans les observations de : Jervis - Hagberg - Moser - Farber - Abraham.

Dans notre observation n° 4, il nous a été possible de suivre l'évolution du tracé E.E.G. :

- en juillet 1956 : il était normal.
- en juillet 1957 : le tracé était altéré de façon diffuse. Entre temps, la paraplégie des membres inférieurs s'était complétée.
- en avril 1958 : le tracé restait altéré. On trouvait des ondes lentes en bouffées.
- en décembre 1958 : le tracé était plus actif et une activité paroxystique était notée à gauche.

. en mars 1959 : prédominance d'ondes lentes tantôt à gauche, tantôt à droite. On relève quelques pointes - ondes sans localisation précise.

Dans notre observation n° 12, les constatations sont voisines :

. le 24 novembre 1965 : le tracé est lent, sans anomalie.
. le 4 janvier 1966 : on note une diminution de l'activité du fond et un ralentissement important.
. le 16 février 1966 : le tracé reste altéré et pauvre. Des pointes et des pointes-ondes très peu amples sont notées à droite.

IX - Les radiographies du squelette sont toujours normales. (Hagberg - Moser - Brain et Greenfield).

Ce point mérite d'être souligné, car il n'en est pas de même dans la Mucopolysaccharidose associée à une sulfatidose.

X - Les explorations cardio-vasculaires enfin n'ont jamais été trouvées anormales.

Masters (1963) est le seul à avoir signalé une cardiomégalie et des troubles du rythme cardiaque.

Dans nos cas, la morphologie cardiaque sur les radiographies standards a toujours été notée normale. Et les électrocardiogrammes n'ont jamais montré d'anomalies.

XI - La taille des enfants atteints de Leucodystrophie Métachromatique ne s'écarte pas des déviations standards. Nous trouvons en effet :

. observation n° 7 : 83 cm pour 2 ans -(73,9 $\pm$ 2,6).
. observation n° 3 : 85,5 pour 2 ans.
. observation n° 8 : 92 cm pour 2 ans 1/2.
. observation n°12 : 89,5 pour 2 ans 1/2.
. observation n° :119 cm pour 4 ans -(93,5 $\pm$ 3,2).
. observation n° 4 : 90 cm pour 4 ans.
. observation n° 9 :105 cm pour 5 ans -(100,3 $\pm$ 3,7).

Il n'y a donc pas de nanisme dans cette dystrophie.

XII - L'étude cyto-génétique.

Nous verrons au chapître génétique que cette maladie se transmet selon le mode Mendelien et au chapître anatomo-pathologique que la surcharge viscérale et neuronale en sulfatides, la fait classer parmi les lipoïdoses. Il y a donc tout lieu de penser que la cause de cette maladie génique est la perturbation d'une chaine de réaction métabolique. Elle se transmet d'ailleurs selon le mode récessif autosomique comme les maladies de ce type.

Nous avons cependant voulu le contrôler dans notre observation n° 12, nous avons fait pratiquer :

a) - une analyse dermatoglyphique de notre enfant et de sa famille.

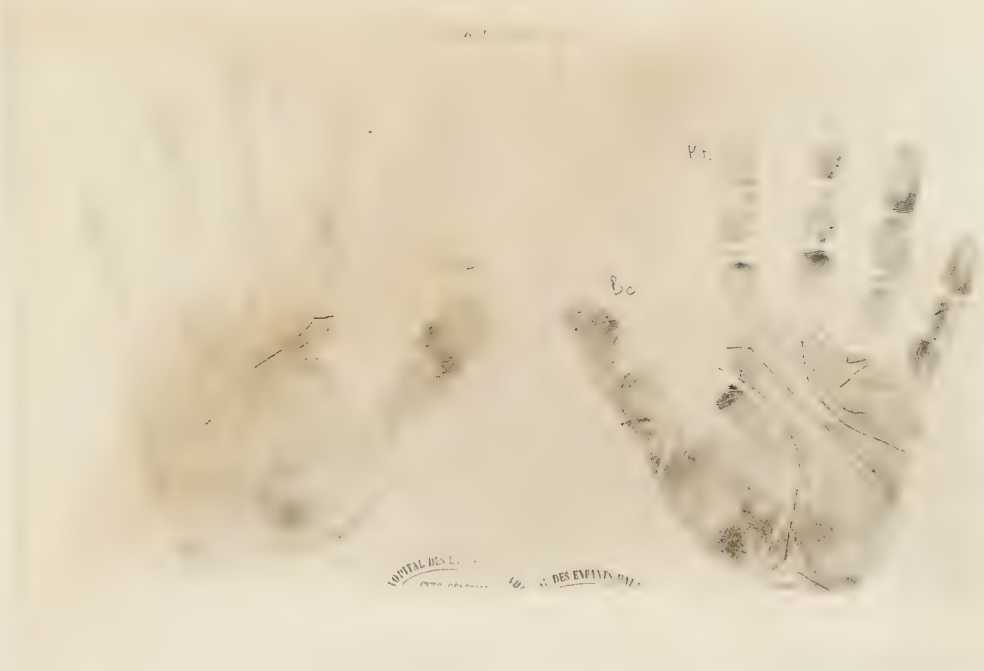
Les résultats obtenus sont ci-joint.

b) - un caryotype.

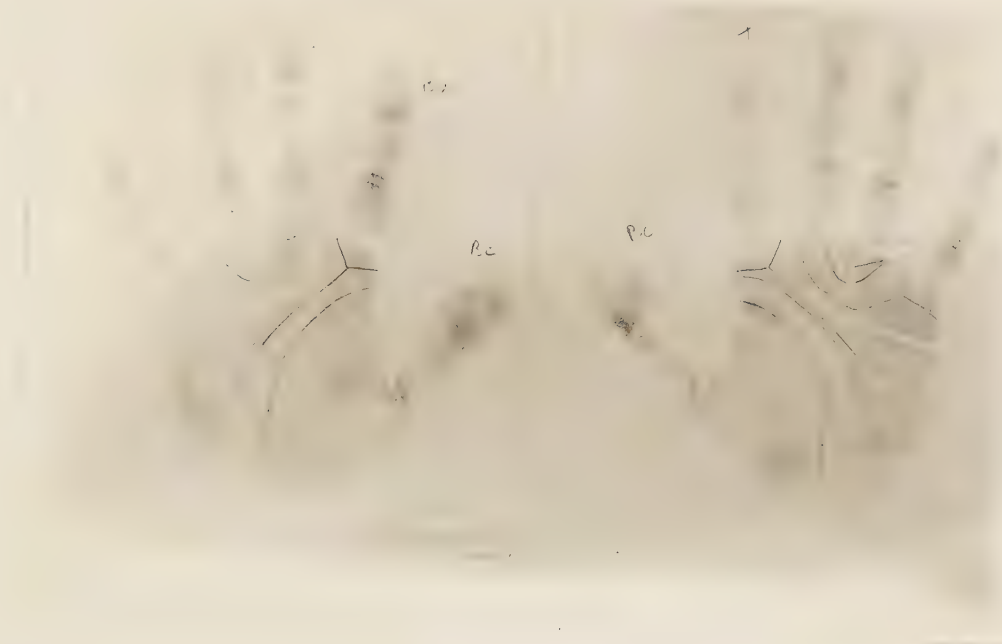
Ce contrôle a été effectué dans le laboratoire de cytogénétique du Professeur Turpin par le Professeur Lejeune :

"le sang périphérique mis en culture a permis de vérifier sur deux cellules l'absence d'anomalies caryotypiques appréciables au microscope optique".

c) - l'indice de segmentation nucléaire (I.S.N.) fait dans ce même laboratoire s'est avéré être normal.



Louis Char..



Marie. Madeleine Char..

HOPITAL DES EN
CYTO-GÉ
Professeur J. L
19 rue de Sèvr

Interprétation des dermatoglyphes de la famille Char ...

Louis Char ...

Main gauche	Main droite
d9 + C7 + b5 + a4 = 25	a4 + b4 + C7 + d9 = 24
t	t
P7	P7
5 4 3 2 1	1 2 3 4 5
C C C T C	C R ill Craq Craq

Marie-Madeleine Char ...

Main gauche	Main droite
dII + C8 + b7 + a3 = 29	a3 + b7 + C8 + B11 = 29
t	t
BR	BR
5 4 3 2 1	1 2 3 4 5
C Craq T R C	C T T Craq C

Luc Char ...

Main gauche	Main droite
d9 + C8 + b4 + a3 = 24	a3 + b4 + c8 + d9 = 24
t	t
BR	BR
5 4 3 2 1	1 2 3 4 5
C T C T C	T T C T Craq

Luc ressemble donc beaucoup plus à sa mère :

- par une boucle radiale hypothénarienne bilatérale.
- par une symétrie exagérée de la main pour les indices.
- par les composantes de l'indice.
- par l'absence de pelote.

Mais il s'en distingue par les valeurs totales de l'indice.

Guy Char ...

Main gauche	Main droite
a4 + b5 + C7 + d9 = 25	d9 + C8 + b5 + a4 = 26
t	t
BR	
P7	
1 2 3 4 5	5 4 3 2 1
? T C TC	C C C T C

Guy, notre malade :

- ressemble un peu à son père par l'indice bas et par une pelote en 7
- il ressemble à sa mère par une boucle radiale unilatérale cependant.

La photographie des dermatoglyphes de Guy n'a pu être faite. L'enfant ayant les poings fermés, les empreintes ont été prises successivement puis rassemblées pour l'analyse.

CHAPITRE VI

Constatations anatomo-pathologiques dans la Leucodystrophie Métachromatique

Etude anatomique de la Leucodystrophie Métachromatique.

I - Aspect macroscopique du système nerveux.

. L'aspect extérieur du cerveau apparait le plus souvent normal.

. Il pesait :

- 1 400 gr dans le cas de Brain et Greenfield (1950).
- 1 200 gr dans celui de Leslie (1952).
- 1 200 gr (Hagberg 1960).
- 1 200 gr (Christenson 1961).
- 1 000 gr (Black 1961).
- 1 330 gr (Norman 1960).
- 1 080 gr (Ettinger 1965).
- 1 040 gr (Helmstaedt 1963).

. Les poids sont plus petits dans les cas :

- de Norman (1947 : 880 gr.
- de Sourander (1962) : 970 gr.
- de Ogawa (1961) : 828 gr.

Cette notion confirme celle que nous énonçions au chapître précédent : il n'y a pas de gros cerveaux bien au contraire, ils sont à la limite inférieure de la normale.

Après fixation dans le formol, l'examen des coupes montre : qu'il existe exceptionnellement une atrophie corticale. Elle n'a été retrouvée que dans les formes tardives de Leucodystrophie Métachromatique et l'atrophie localisée à certaine partie des hémisphères pouvait expliquer la symptomatologie clinique observée (cas de Peiffer).

Toute l'attention est attirée sur la substance blanche qui prend une coloration grisâtre et qui est ferme au toucher. Seule la portion sous-corticale garde un aspect normal. Dans certains cas elle est parsemée de petites macules grisâtres (Van Bogaert et Scholz, Jervis, Norman, Black, Hansen, Abraham, Hollandër). Les lésions sont en général symétriques.

Ettinger (1965) est le seul à noter une atrophie de la substance blanche.

Les limites séparant le cortex cérébral de la substance blanche sont parfaitement respectées. Les fibres en U sont indemnes.

Les noyaux gris de la base sont macroscopiquement normaux. Leur pourtout est souvent souligné par une bande de coloration noirâtre. Cet aspect peut se trouver au niveau du putamen et même du thalamus.

Le pallidum a été noté foncé par Sourander (1962). Wohlwill (1958) parle d'un ramollissement bilatéral du "claustrum".

Les ventricules cérébraux sont notés normaux (Ogawa 1961), un peu dilatés par Jacobi (1947). Christensen (1961) - Norman (1947) parlent d'une dilatation marquée des cornes frontales des ventricules latéraux et du V_3. Ettinger (1965) trouve même une hydrocéphalie.

L'aspect du cervelet ressemble tout à fait à celui du cerveau. En ce sens que les lésions macroscopiques s'observent dans la substance blanche qui est ferme et grise (Leslie 1955).

Hansen (1961) trouve une atrophie vermienne, Hagberg (1962) que la substance blanche est réduite autour du noyau dentelé. Abraham (1964) signale avoir constaté une atrophie des circonvolutions cérébelleuses.

Aucune anomalie n'a été trouvée dans le tronc cérébral, sauf dans un cas où l'on a vu un ramollissement du pied du pédoncule cérébral (Lyon 1964).

La moëlle est indemne le plus souvent : Black la trouve plus ferme que d'habitude de même que Abraham - Hollandër (1964) la trouvent atrophique.

Ainsi, nous pouvons dire que l'examen macroscopique du système nerveux montre que les lésions sont cantonnées à la substance blanche et qu'il y a un respect apparent de la substance blanche.

II - Aspect macroscopique des viscères.

Mise à part les lésions pulmonaires pré-mortem, peu d'anomalie macroscopique ont pu être notées (Leslie 1954).

Depuis 1947, il est presque constamment signalé que la vésicule biliaire a un aspect scléro-atrophique (Norman 1947 - Brain 1950 - Hagberg 1960 - Kossakowski 1961).

Black (1961), trouve une vésicule biliaire peu modifiée, modérément épaissie, mais sa lumière est pleine d'un papillome gris pâle.

Hagberg (1960) trouve une vésicule à paroi épaisse et fibreuse (4 mm) et en 1962 une vésicule petite contenant un liquide gris jaunâtre.

Etude histologique

Il est bien difficile de grouper dans ce chapître toutes les observations publiées dans la littérature, car bien souvent les techniques employées ne sont pas mentionnées et dans plusieurs cas, on ne sait rien de la topographie des lésions (des parties du système nerveux central et les nerfs optiques n'ont pas été examinés bien souvent).

Nous avons néanmoins relevés les principales localisations où ont été observées des altérations afin de tenter de faire une synthèse des lésions observées (cf tableau).

Il semble possible de grouper les signes caractéristiques selon :

1°) - l'aspect de la démyélinisation.
2°) - la réaction de la glie.
3°) - la présence dans les tissus de petites collections de glycolipides qui sur les coupes congelées apparaissent métachromatiques.
4°) - l'atteinte du système nerveux périphérique.
5°) - la surcharge neuronale.

Nous nous proposons d'envisager un à un chacun de ses aspects

1°) - La démyélinisation est comme dans toutes les autres Leucodystrophies étendue et diffuse. Elle est souvent incomplète, affectant toute la substance blanche des hémisphères cérébraux et cérebelleux, épargnant relativement les faisceaux qui se myélinisent avant la naissance et ceux qui deviennent matures tardivement (Greenfield 1960).

Ainsi dans les hémisphères cérébraux, elle respecte les fibres myéliniques des noyaux gris centraux, et des radiations optiques, les tractus olfactifs, le fornix, le vernis et la partie antéro-supérieure des hémisphères cerébelleux (Greenfield).

Les faisceaux cortico-spinaux sont peu affectés, ils sont moins démyélinisés que les fibres fronto et temporo-pontine, les fibres transverses du pont et les fibres olivo-cérébelleuses des pédoncules moyens. (L'atteinte du faisceau pyramidal sur toute la hauteur de la moëlle contraste avec la conservation relative des faisceaux de la calotte et des autres voies médullaires).

2°) - Dans quelques observations on signale que la démyélinisation est associée à une disparition ou à une modification de l'oligodendroglie interfasciculaire. Cette perte des noyaux, de l'oligodendro

glie peut être évidente dans des faisceaux de fibres ou dans quelques unes séparément comme dans celles qui traversent le globus pallidus ou qui rentrent dans la constitution des faisceaux pyramidaux. Dans leurs cas de 1930 Brain et Greenfield ont observé leur disparition alors que n'existait pas d'évidente démyélinisation dans le tronc cérébral (cas 3) tronc cérébral et moëlle (cas 4).

Une gliose fibrillaire et une prolifération des astrocytes peut également se rencontrer. Elle est d'intensité variable suivant les cas.

3°) - Dans les aires démyélinisées, dès également au niveau de faisceaux intacts apparemment on trouve des amas granuleux sphériques, irréguliers. Ces corps ont un diamètre variable certains n'apparaissent pas intracellulaires. D'autres ont un noyau pyenotique et paraissent intracellulaires? Ils sont solubles dans le Xylol et le chloroforme, se voient difficilement sur les coupes incluses dans la paraffine et la celloïdine, sont bien préservés sur les coupes congelées. Ils ne se colorent pas avec le Scharlach, sont fortement P.A.S. positifs et deviennent métachromatiques avec le crésyl-violet acide acétique.

Ces corps granuleux ont d'abord été désignés comme prélipoïdes. On a plus tard démontré

que la substance accumulée avait les caractères d'un glycolipide voisin des cérébrosides. L'étude de ses propriétés métachromatiques que nous envisagerons l'a fait identifier à un ester sulfurique de cérébroside (sulfatides) qui a été retrouvé en excès dans la substance blanche par l'analyse chimique.

4°) - Dans les cas où les nerfs périphériques et les racines nerveuses de la moëlle (Jacobi 1947 - Brain et Greenfield 1950) ont été examinés une dégénérescence de la myéline en produits métachromatiques a été trouvée. Il y a comparativement moins d'axone perdu dans les aires démyélinisées et la dégénérescence ne s'apparente en aucun cas à la dégénérescence Wallerienne. Les lipides métachromatiques sont trouvés dans les macrophages et à l'intérieur des cellules de Schwann, comme Norman l'a souligné.

"Cette surcharge qui s'accompagne d'une destruction segmentaire modérée des gaines de myéline, s'observe sur toute la longueur des nerfs et à été retrouvée dans tous les cas de Leucodystrophie Métachromatique" (Thiéffry et Lyon 1959). La biopsie d'un nerf périphérique permet donc le diagnostic de la maladie du vivant du malade.

5°) - La présence de lipides métachromatiques dans le cytoplasme de certains neurones est

tout à fait caractéristique de la maladie. Ces dépôts lipidiques ont été observés au niveau du noyau dentelé, des noyaux des nerfs crâniens, des neurones de la corne antérieure de la moëlle, en faît la plupart des formations grises peuvent en contenir, en dehors du cortex cérébelleux et en règle du cortex cérébral. (Norman - Peiffer - Hagberg). Nous verrons que les grandes cellules neuroganglionnaires de la rétine n'échappent pas à cette surcharge et que ce point est un argument en faveur de la parenté entre les Leucodystrophies Métachromatiques et les dyslipoïdoses (Thiéffry et coll.)

Il n'y a pas de rarefaction notable des neurones corticaux et de la substance grise sauf dans le thalamus et dans la couche des grains du cervelet. Cette atrophie se retrouve aussi dans l'Idiotie Amaurotique Juvénile (Norman 1960 - Peiffer 1960).

Des dépôts lipidiques ont été observés en dehors du système nerveux :

- dans les reins:(Greenfield 1933 -- Hain 1958 - Hansen 1961). Ils sont retrouvés au niveau de l'anse de Henlé, des tubes contournés distaux, des tubes collecteurs.

- dans le foie :(Brain et Greenfield 1950 - Hansen 1961 - Black et Cumings 1961).

On en trouve dans les histiocytes périportaux, les cellules de Kupfer, l'épithélium des canaux biliaires et parfois dans les cellules hépatiques mêmes.

Mais surtout il y en a dans la vésicule biliaire.

. dans les cellules réticulaires spléniques (Farber)

. dans le cortex surrénal (Cohen 1961).

. dans l' épithélium des canaux du pancréas (Cohen 1961) et les ilôts de Langehrans (Wohlwill).

. dans le testicule, les parotides (Canelas 1964).

. dans la glande pituitaire : au niveau du lobe antérieur.

Cette grande dissémination des produits métachromatiques dans l'organisme fait poser le problème de savoir s'ils ne seraient pas le reflet d'une atteinte lipidique généralisée (Norman - Richardson).

6°) - La microscopie électronique a fourni des renseignements complémentaires, sur l'aspect histologique des Leucodystrophies Métachromatiques.

. H. de F. Webster en 1962 a étudié les altérations des cellules de Schwann sur biopsie d'un nerf périphérique.

. Anne Grégoire a fait une étude approfondie de la Leucodystrophie Métachromatique.

. Aurebeck et coll. en 1964 ont fait l'étude d'une biopsie cérébrale.

. et le 39 th. Annual Meeting d'Atlantic City (1963) a été consacré à ce sujet.

a) - La biopsie cérébrale a été faite la première fois à un enfant de six ans ayant une détérioration intellectuelle et motrice progressive évoluant depuis neuf mois.

Les explorations ordinaires ont mis en évidence des dépôts de substance birefringentes, métachromatiques dans la substance blanche, avec une faible démyélinisation et une prolifération astrocytaire.

La microscopie électronique a montré dans l'oligodendroglie un certain nombre d'inclusions :

. les unes granuleuses ont une ultrastructure complexe.

. les autres contiennent un empilement "de plaque osmiophile ayant une périodicité remarquable, (comme la périodicité radiale de la myéline).

Ces inclusions sont également retrouvées dans de larges cellules d'origine macrogliale, beaucoup moins souvent dans les astrocytes. Des inclusions osmiophiles non ordonnées sont observées dans la partie cytoplasmique de l'oligodendroglie proche des noeuds de Ranvier.

Toutes les fois ce matériel anormal était intra-cytoplasmique. Des altérations dégénératives sont retrouvées dans quelques axones.

Aucune altération définie est notée dans les neurones corticaux, mais il y a des inclusions anormales dans l'oligodendroglie du cortex. Ces inclusions différent quelques peu de celles qu'on rencontre dans les cellules gliales de la substance blanche et ont quelques ressemblances avec des Mitochondries altérées.

B) - La biopsie d'un nerf périphérique a permis à H. de F. Webster un certain nombre de constatations :

. la présence des inclusions dans les cellules de Schwann avoisinent de la myéline normale.

. les caractéristiques d'une remyélinisation normale se retrouvent en des régions où l'on trouvent des cellules de Schwann avec des inclusions.

. il est possible que les mitochondries jouent un rôle important dans la formation de ces inclusions, étant donné leurs fréquentes localisations au voisinage des noeuds de Ranvier et autour des noyaux.

Tout ceci suggère que la formation et l'entretien de la myéline normale prend place dans les cellules de Schwann contenant des accumulations de sulfatides.

Conclusion.

Ainsi se trouve être caractérisée cette Leucodystrophie :

. Elle a les caractères des maladies de la substance blanche : la démyélinisation.

. Mais elle s'en distingue :

. par la présence des dépôts

métachromatiques dans les cellules de Schwann et les oligodendrocytes

. par la surcharge neuronale en corps métachromatiques.

C'est donc comme le dit Diezel (1960) plus une maladie par stockage qu'une maladie démyélinisante ; et la désintégration myélinique peut être regardée comme la conséquence d'une accumulation de corps dans la substance blanche.

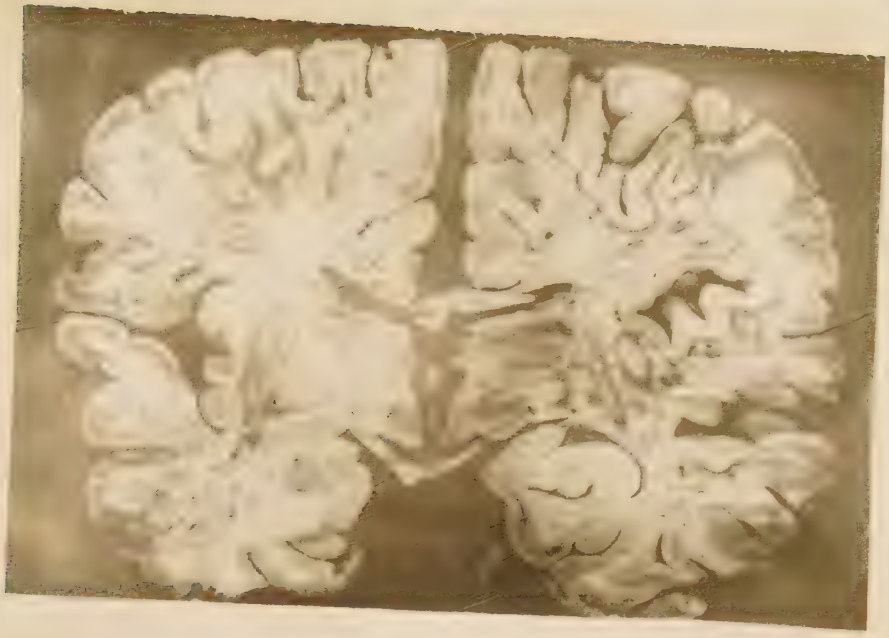


fig. 1.

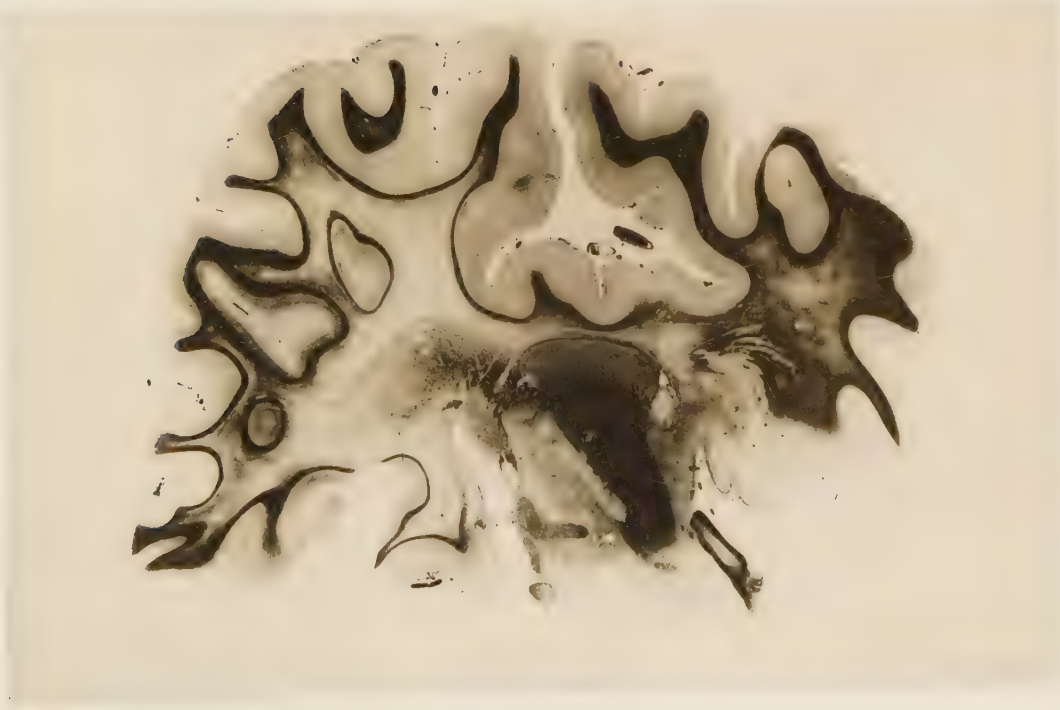


fig. 2.

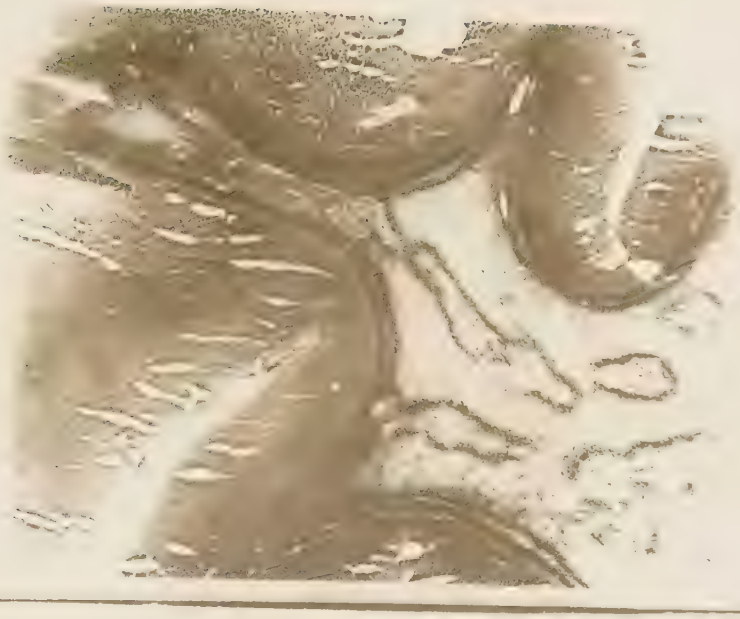


Fig. 3.

Fig. 4.

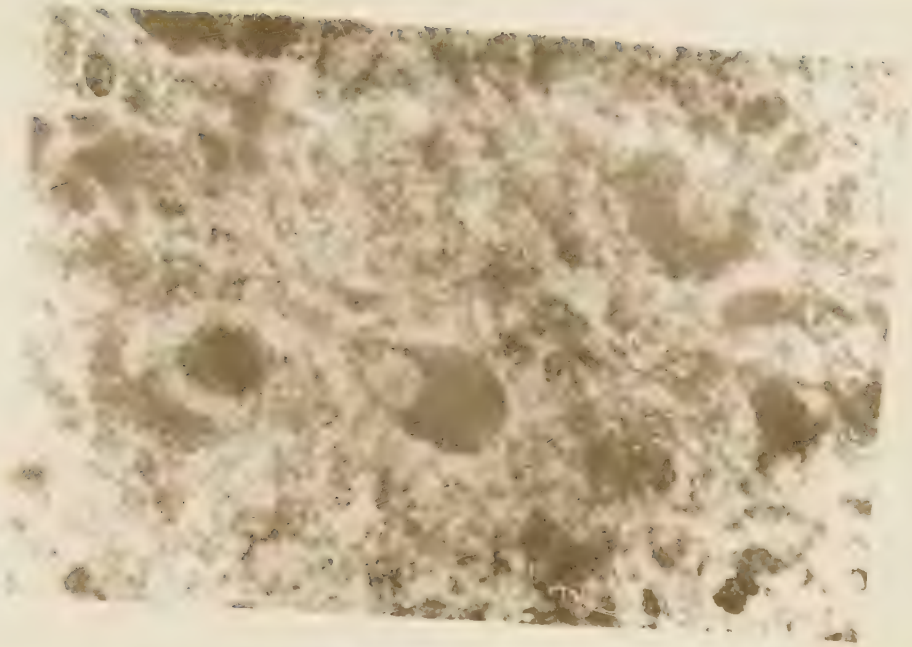


Fig. 7.

Légende

Figure 1

Cerveau entier.
Cerveau formolé. Coupe frontale des deux hémisphères.
Décoloration et aspect dépoli de la substance blanche.
Liseré noirâtre sous cortical et autour des noyaux gris.

Figure 2

Hémisphère cérébral. Coupe frontale. Celloïdine. Color. Wolcke G.I.5.
Démyélinisation diffuse. Respect relatif des fibres sous-corticales et des faisceaux radiés du noyau lenticulaire.

Figure 3

Lobe frontal - Congélation. Violet de Crésyl G.5.
Corps métachromatiques abondants dans les régions sous corticales et groupement en anneaux dans la substance blanche centrale.

Figure 4

Détail de la figure précédente G.25.

Figure 5

Noyau hypothalmique latéral - Congélation. Violet de crésyl G. 1200.
Grains métachromatiques dans le cytoplasme des neurones.

Figure 6

Cellules neuro-ganglionnaires de la rétine. Gr 1350. Surcharge en grains métachromatiques.

Figure 7

Fémoro-cutané. Congélation. Bleu de Toluidine. Gr 1150. Amas métachromatiques siégeant apparemment pour la plupart dans les cellules de Schwann.

LA NATURE DU PIGMENT CHROMOTROPE

Lorsque des coupes histologiques sont colorées avec certains colorants basiques, il arrive que quelques tissus prennent une coloration différente de celle obtenue habituellement. Ce phénomène a été appelé pour cela par Ehrlich : Métachromatique.

Bien avant les données actuelles qui ont renseigné sur la nature du pigment responsable de la Métachromasie, cette seule coloration a permis d'isoler la Leucodystrophie Métachromatique des scléroses cérébrales diffuses.

Nous nous proposons donc :

1°) - d'expliquer le mécanisme de la Métachromasie.

2°) - de rappeler brièvement les étapes qui ont conduit à identifier ce pigment.

Ce qui nous conduira tout naturellement à étudier le mécanisme biochimique de la Leucodystrophie dont l'aspect Métachromatique n'est qu'un reflet.

I - Le mécanisme de la Métachromasie.

Noback (1961) définit la Métachromasie comme le changement de couleur manifesté par certains colorants basiques dérivés de l'aniline en contact

avec certains substrats tissulaires appelés chromotropes. Il ne faut donc pas considérer la Métachromasie comme une réaction histochimique spécifiqie, elle n'a que l'intérêt de renseigner sur les propriétés physico-chimiques de la substance qui réagit. La réaction Métachromatique peut donc donner une indication sur la nature du substrat.

a) - La Métachromasie peut s'observer avec beaucoup de colorants, dérivés du bleu d'aniline basique :

. le bleu de toluidine
. la thionine
. le bleu de Méthylène
. crésyl - violet acide acétique

mais la qualité du colorant est d'une grande importance.

b) - Les chromotropes contiennent des groupes d'anions qui sont libres, négatifs, qui en union avec une base telle qu'un colorant d'aniline donnent la Métachromasie. L'intensité de la Métachromasie dépend du nombre d'anions disponibles ou des valences libres du substrat. Les radicaux actifs des chromotropes sont les groupements phosphates, sulfates ou carboxyl. On peut en agissant sur les valences renforcer ou diminuer la Métachromasie.

c) - La théorie la plus logique de la Métachromasie repose donc sur des bases physico-chimiques. Et Michaelis va jusqu'à penser que les

molécules de colorant pour s'appliquer au chromotrope se polymérisent et qu'en fait l'intensité de la Métachromasie est dépendante du degré de polymérisation de la molécule colorée. L'autre conception consiste à penser que la Métachromasie est dûe à la liaison de molécules de colorants voisins à la surface du substrat.

Quoiqu'il en soit, un certain nombre de facteurs sont susceptibles d'influencer la Métachromasie.

- un abaissement du pH, une brusque élévation thermique pendant l'action du colorant peut altérer les valences libres et donc modifier la Métachromasie.

- l'alcool fait disparaître la Métachromasie et cette alcoolo-labilité est un fait à retenir.

- l' épaisseur des tissus est un facteur important. Ainsi la Métachromasie dans les cellules de Schwann plusieurs jours après la biopsie d'un nerf est seulement trouvée dans des couches épaisses (20 à 40) et pas dans les couches minces (10).

Divers éléments du système nerveux prennent une coloration Métachromatique avec certains colorants : la gaine de Myéline, les cellules ganglionnaires, la neuroglie, les cellules de Schwann sont parmi ceux-là.

1°) - Les chromotropes présumés de la gaine de myéline contiennent des liaisons telles que phospho-ester sulfate-ester et comprennent des gangliosides ou des corps tels que les cérébrosides liés à un polysaccharide. Le sulfatide peut servir comme chromotrope.

La Métachromasie brune est observée sur les coupes congelées, colorées avec du crésyl-violet dilué dans l'acide acétique à 1 %, d'autres colorants peuvent également la déterminer mais ce changement de couleur est moins spécifique.

2°) - La Métachromasie apparait sur le noyau et dans le cytoplasme des cellules ganglionnaires. La chromatine du noyau et de la substance de Nissl supportant le chromotrope qui dans ce cas est formé d' A.D.N. et d' A.R.N. qui ont un groupement phosphate acide. L'axone réagit métachromatiquement s'il est traité avec des colorants comme le bichromate de Potassium ; le substrat est un glucolipide dont l'existence dans le cylindraxe est supposé.

3°) - La Métachromasie peut se trouver également dans la glie ; et l'intima des petites artères est reconnue à ses réactions métachromatiques.

En neuropathologie, la réaction métachromatique peut être associée à certains désordres nerveux. C'est naturellement le cas dans la Leucodystrophie Métachromatique, mais elle n'en a nullement l'exclusivité.

Le chromotrope donnant la réaction métachromatique pouvant provenir de la myéline normale ou anormale, de produits de dégradation de la myéline, ou de corps sans relation avec le métabolisme de la Myéline ou des lipides.

Ainsi dans l'Idiotie Amaurotique, (le chromotrope est un ganglioside).

Depuis Diezel dans la Leucodystrophie Métachromatique, la Métachromasie brune avec le violet C. A serait caractéristique.

Nous verrons que Jatzkewitz et Ogawa ont pu en établir le substrat et montrer qu'il était identique à celui trouvé par l'analyse chimique du parenchyme cérébral fait par ailleurs.

II - Les étapes qui ont abouti à l'identification du pigment chromotrope dans la Leucodystrophie Métachromatique sont nombreuses :

. Nissl et Alzheimer ont été les premiers (1910) à trouver dans certaines scléroses cérébrales diffuses des cellules se colorant en brun

métachromatique avec le bleu de toluidine ou la thionine. Parce qu'ils ne se coloraient pas en rouge avec le scarlet R et le soudan IV, Alzheimer appelle ces produits de surcharge "pré-lipoïdes".

. Brain et Greenfield (1950) considèrent le matériel métachromatique en se basant sur sa réaction P.A.S. positive comme des galactolipides.

. Feigin (1954) rapporte à tort comme Leucodystrophie Métachromatique, un cas d'encéphalopathie circulatoire (Lyon 1961) oubliant que des granules graisseux à la surface d'un ramollissement ischemique deviennent Métachromatiques (Greenfield 1933).

. Diezel (1957) et Hirsch, Peiffer (1957) suggèrent que le matériel métachromatique appartient au groupe des acides glycolipidiques qui ont un pH isoélectrique acidosique car il est soluble dans l'alcool et le chloroforme et a une double refringeance.

. Austin (1957) retrouve le matériel métachromatique dans les urines d'un patient. Il conclut qu'il s'agit d'un complexe de polyanion d'hydrate de carbone lipidique hautement acide tamponné par des bases. Mais ce travail ne nous a pas révélé la nature définitive du pigment chromotrope de la Leucodystrophie.

D'un autre côté :

. Feyrter (1935) montre que la gaine de myéline prend une coloration métachromatique avec les colorants basiques d'aniline.

. Wislocki et Singer (1950) pensent que la capacité métachromatique de la gaine de myéline est probablement dûe aux sulfatides.

. Landsmeer et Giel (1956) montrent que la coloration métachromatique de la gaine résulte de l'inter-action d'un contenu phosphatidique avec le bleu de toluidine et émet l'hypothèse que les sulfatides pourraient être à la base de la métachromasie cérébrale.

. Jatzkewitz (1958) en apporte la preuve.

. Austin (1959), Ogawa (1961), Lees (1961) Brante (1961), Jervis (1960), Tinguey (1959), Hagberg (1963) ont confirmé les résultats de ce dernier auteur.

L'affinité tinctoriale observée dans la Leucodystrophie infantile est la même que celle du sulfatide de Folch, ester sulfate de cérébrosides.

. Svennerholm (1963) a repris la question et trouve que les sulfatides en excès ont le même Rf et la même structure que des sulfatides normaux.

Ainsi le lipide donnant une réaction métachromatique apparait provenir de la désintégration de chacune des gaines de myéline. C'est un composant naturel de la gaine de myéline normale.

Réaction avec les colorants des substances

Métachromatiques

Scharbach R.	chamois - pâle
Soudan noir B.	gris - noir
Sulfate bleu de Nil	bleu - foncé
Kultchitzky - Pal	négative.
Fontana	négative
Schmorl	négative
Tétraoxyde d'osmium	négative
P.A.S.	très positif
bleu alcian	négatif
Mucicarmin	négatif
Luxol fast blue	positif
bleu de toluidine	Métachromasie
Hirsch - Peiffer	brun
(crésyl-violet ac. acétique	
Millon	négatif
Feulgen	négatif

1°) - La preuve neuro-chimique d'un stockage lipidique dans la Leucodystrophie a été apportée pour la première fois par Brante (1952) qui rapportait une augmentation modérée des gangliosides dans la substance blanche de deux cas de Leucodystrophie Métachromatique.

Jusqu'alors une accumulation de gangliosides avait seulement été observée dans la maladie de Niemann-Pick, le Gargoïlisme et de façon plus marquée dans l'Idiotie Amaurotique familiale de Tay-Sachs.

En 1956, Edgar observe dans quinze cas de Leucodystrophie Métachromatique qu'une petite augmentation de l'hexosamine lipidique contenue dans la substance blanche. Ces échantillons contenaient aussi un excès d'héxosamine résiduel, c'est à dire d'héxosamine qu'on peut extraire de tissus par les solvants lipidiques (Cumings 1955 - Tingey 1959).

cas	moyenne
4 enfants normaux	0,077 ± 0,06
17 adultes normaux	0,069 ± 0,07
6 cas de Schilder	0,079 ± 0,012
15 cas de Leucod.Métac.	0,114 ± 0,0[illegible]

en % de poids sec et de matériel conservé au moins six mois dans le formoldehyde. (d'après Edgar).

Blackwood et Cumings (1959) ont rapporté, nous l'avons vu sept cas de Leucodystrophie Métachromatique diagnostiqués chimiquement par une augmentation des hexosamines totaux dans le matériel de biopsie cérébrale et quatre de celles-ci ont été vérifiées histologiquement.

Quatre autres cas ont été rapportés :

. deux par Cumings (1960)
. et deux par Tingey (1959)

Dans tous il a été trouvée une augmentation de l'héxosamine totale.

Cumings (1961) a examiné sept autres cas dont le diagnostic a été confirmé par nécrops, il a trouvé une augmentation de l'héxosamine totale dans la substance blanche cérébrale et dans trois des quatre cas examinés, il a été de plus trouvé une élévation des sulfatides.

Ces résultats sont tout à fait en accord avec les travaux de Diezel (1957), Hirsch et Peiffer (1957) et avec ceux de Cumings (1958) même si on admet des variations dans les résultats selon les techniques employées.

2°) - M. Lees, dans un de nos cas a trouvé un abaissement de tous les lipides de la substance blanche lorsque les résultats sont rapportés au poids de tissu frais. Mais si les résultats sont exprimés en % des lipides totaux, tous les lipides sont abaissés à l'exception de la fraction représentant les cérébrosides qui est augmentée.

Cette fraction de cérébrosides comprend les cérébrosides neutres et les sulfatides et de conclure "... il existe une augmentation absolue en sulfatides dont la concentration a presque doublé. Normalement les sulfatides forment 20 à 25 % de la totalité des cérébrosides alors que dans ce cas ils en constituent plus de 50 %.

Ceci semble donc prouver que l'anomalie clinique centrale de cette maladie est l'accumulation d'une classe spéciale de lipides contenant des sulfures, les Sulfatides. Ces Sulfatides dont nous verrons la formule différent des cérébrosides neutres par le faît que le groupement hydroxyl du C6 du galactose est estérifié par un sulfate, tandis que dans le cérébroside neutre il est libre. Cérébrosides et sulfatides sont des constituant normaux de la substance blanche (Moser 1963).

Ces Sulfatides sont intensément métachromatiques et il est probable (Moser 1963) que la métachromasie démontrable sur les coupes de tissus est entièrement dûe à une accumulation de Sulfatides.

Les travaux histo-chimiques de Vawter sont d'un grand intérêt car ils prouvent que les Sulfatides rencontrés dans le rein et la vésicule sont fabriqués localement dans ces organes et ne sont pas comme cela a été dit des produits de dégradation de la myéline dont ce serait la voie d'excrétion. Ceci apporte donc un argument en faveur de la notion qui prévaut actuellement : la Leucodystrophie Métachromatique serait dûe à un déficit enzymatique touchant tous les organes (Farber 1963).

CHAPITRE VII

Les Sulfatides

Ainsi par l'anatomo -pathologie d'une part et par l'histochimie de l'autre on est arrivé à reconnaître que ces corps qui devenaient rouges au bleu de toluidine et brun au crésyl-violet étaient des Sulfatides. Ces esters sulfuriques de cérébrosides retrouvés dans les corps granuleux, mais également dans les neurones sont de même nature que ceux qui sont accumulés dans la substance blanche (Austin - Hagberg - Svennerholm - Tingey - Jervis - Jatzkewitz l'ont montré sur des tissus formolés, Lees sur des tissus frais).

Nature des Sulfatides.

Ces Sulfatides appartiennent au groupe des sphingolipides, c'est à dire au groupe de lipides ayant de la sphingosine dans leur molécule.

La sphingosine (Thudichum 1879) est un dihydroxy.

1,3 amino 2 octadecene 4

$CH_3-(CH_2)_{12} - CH = CH - CH\,CH - CH$

CH_2OH NH_2

Ces lipides ont pour particularités d'avoir des acides gras non engagés dans une liaison ester mais sous forme d'amide avec la fonction amine de la sphingosine. Cette liaison amide est plus résistante à l'hydrolyse alcaline que la liaison ester.

Ce groupe comprend :

a) - la sphingomyéline : dont l'hydrolyse acide complète fournit : sphingosine, choline, acide phosphorique et un acide gras.

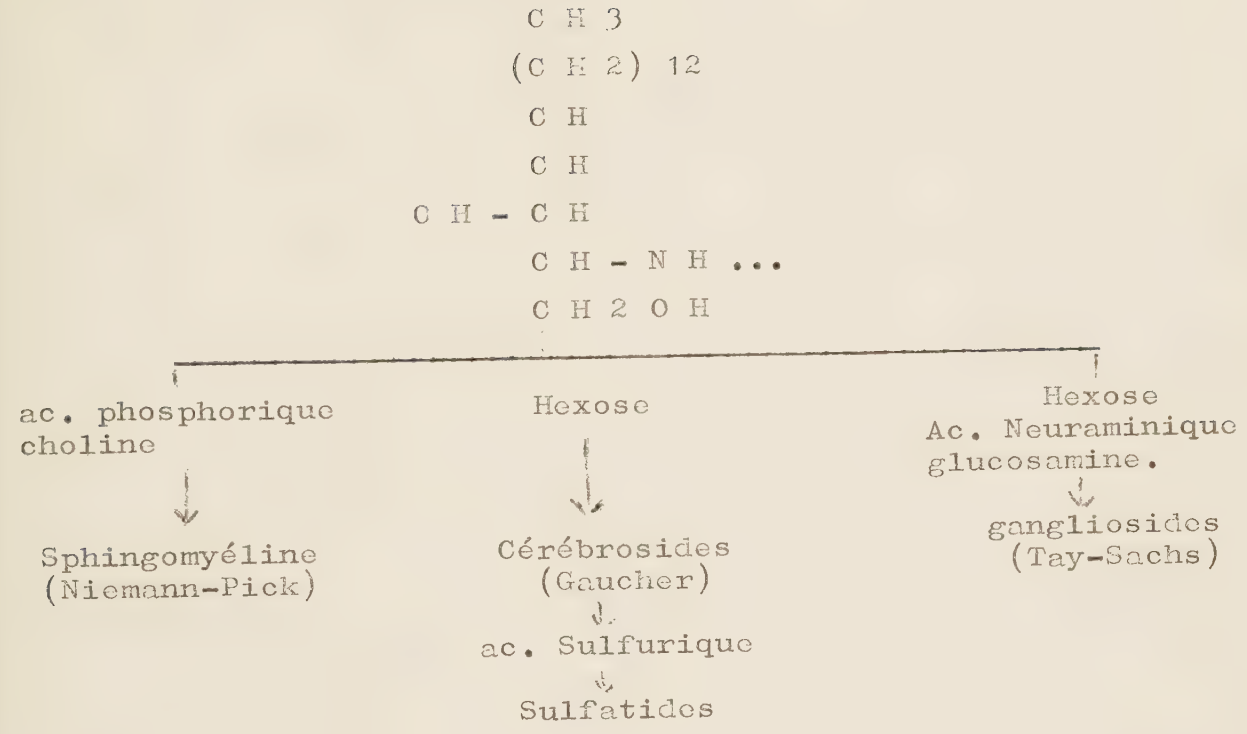
b) - les cérébrosides : qui se différencient des sphingomyéline par l'absence d'acide phosphorique et la présence d'une molécule de galactose, en général le D galactose.

c) - les ganglicsides : dont l'hydrolyse acide donne :

- une molécule de sphingosine
- une molécule d'acide gras
- une molécule d'acide sialique
- plusieurs molécules de galactose.

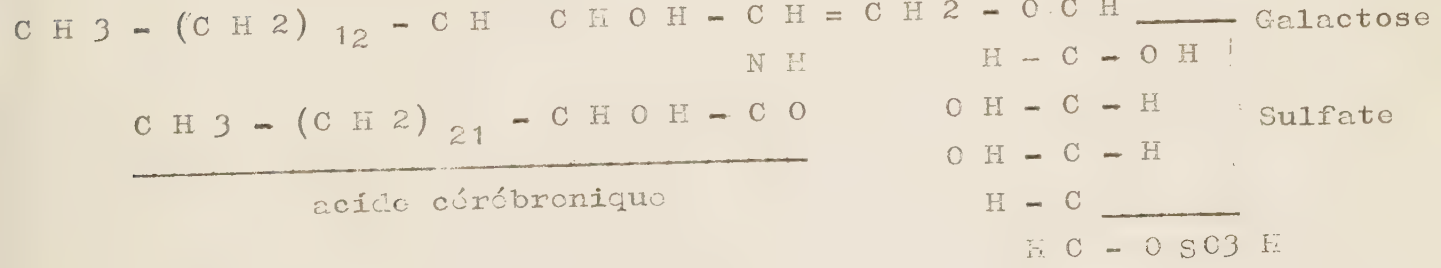
d) - les sulfatides enfin qui sont des cérébrosides mais qui ont un groupement hydroxyl attaché au C 6 du galactose qui est estérifié par l'acide sulfurique.

Tous ces éléments peuvent être schématisés dans le tableau ci-joint que nous empruntons au Professeur St Thiéffry (Pédiatrie 1962).



Fellig-Tannhauser et Schmidt (1955)

donnent du sulfatide la formule suivante :



II - Localisation.

Les cérébrosides et les sulfatides sont en plus grande concentration dans la substance blanche que dans la substance grise. Ce sont des constituants de la gaine de Myéline. Normalement le rapport des cérébrosides aux sulfatides est autour de 4/1 ; tandis que dans la Leucodystrophie Métachromatique, il est renversé autour de 1/4. Ainsi chez les sujets normaux autour de 20 % de galacto-cérébrosides est estérifié avec l'acide sulfurique, dans la Leucodystrophie l'estérification est à 80 % (Moser 1962).

Ce serait un déficit enzymatique le grand responsable de la perturbation du métabolisme des sulfatides (Moser - Mc Khann et Bodie).

Et Jatzkewitz (1961) pense que dans les Leucodystrophies à sulfatides, la diminution du catabolisme des sulfatides est dûes au blocage de la synthèse des enzymes chargés de dégrader les acides sulfuriques de cérébrosides. Nous verrons, quand nous tenterons d'étudier la physio -pathogénie de la maladie ce qu'il y a lieu de retenir de cette idée.

En attendant, Lees et Svennerholm condèrent que l'élévation très notable des sulfatides dans les neurones et la substance blanche justifie la classification de la Leucodystrophie Métachromatique parmi les lipidoses.

La Lipidose à sulfatides.

Les rapports existants entre la Leucodystrophie Métachromatique et les dyslipoïdoses depuis longtemps ont été soupçonnés ; et les découvertes biochimiques récentes finissent d'établir des liens entre elles, c'est la raison qui a fait proposer à Austin d'appeler la Leucodystrophie Métachromatique : lipidose à sulfatides ou sulfatidose.

Nous allons nous efforçer de grouper les arguments justifiant cette décision :

I - Les premiers arguments sont de nature anatomo-pathologique.

Dans les Leucoencéphalopathies Métachromatiques décrites par Alzheimer (1910), Witte (1921), Kaltenbach (1922), Carillo (1934), Einarson et Neel (cas 1 et 4 1938), Van Bogaert et Dewulf (1939), Cardona (1939), Brandberg et Sjovall (1940), Einarson et Neel (cas 8 - 1940), la démyélinisation de la substance blanche est associée à un dépôt très important de matériel coloré métachromatiquement avec l'aniline basique. Or, comme le note Norman (1947) les cas rapportés présentent des variations en ce qui concerne l'intensité de la réponse astrocytaire, l'activité de la microglie et surtout la distribution de la substance métachromatique en relation avec les aires de sclérose

diffuse. Des dépôts métachromatiques peuvent s'observer en des aires non encore démyélinisés et en dehors de la substance blanche. En effet, ces inclusions sont trouvées avec une remarquable symétrie dans les noyaux dentelés, sous-thalamiques et du tronc cérébral. Nous avons groupés dans le tableau concernant les observations de la littérature, les surcharges neuronales observées.

Ces inclusions trouvées dans les grosses cellules nerveuses gonflées rappelent celles qu'on trouve dans l'Idiotie Amaurotique (Wicke 1938, Norman 1947) et font dire aux auteurs que certains cas décrits comme Schilder pourraient bien faire partie du groupe des lipidoses.

Cette impression est renforcée par les altérations viscérales rencontrées dans le cas de Witte (1921) et de Norman (1947). Des dépôts substantiels de matériel métachromatique sont trouvés dans les reins et la vésicule biliaire de leur malade. Il semble donc dit Norman (1947), que les anomalies cérébrales et viscérales sont l'expression d'une "dyscrasie lipidique héritée".

Ces dépôts lipidiques ne sont pas secondaires, et ne témoignent pas que de l'élimination par les viscères des produits accumulés dans le parenchyme cérébral, comme le pensaient Brain (1950), Norman - Leslie - Adams et Kulik. On sait actuelle-

ment, en utilisant du S_{35} que les dépôts métachromatiques observés dans le rein, la vésicule biliaire, le foie sont fabriqués in situ et que les sulfatides trouvés dans les urines sont d'origine rénale (Moser 1962).

On peut donc dire que la dystrophie myélinique et la dyslipoïdose sont des maladies de stockage. Ce stockage est neuronal et viscéral.

Abraham et Lampert (1963) ont fait l'erreur de vouloir distinguer l'Idiotie Amaurotique de la Leucodystrophie Métachromatique par la seule distribution des neurones affectés. En fait, aucun groupe cellulaire sous-cortical ne parait réfractaire (Norman, Peiffer, Hagberg, Lyon). Il n'y a pas plus d'épargne dans l'Idiotie Amaurotique que dans la Leucodystrophie Métachromatique, que dans la forme neuro-musculaire des glycogénoses (Castaigne et Lhermitte 1953) etc ...

L'ensemble des lésions neuronales et en particulier celles de la rétine sont d'ailleurs un argument très convaincant en faveur d'une parenté entre la Leucodystrophie Métachromatique et les dyslipoïdoses.

Cette atteinte, cette surcharge des neurones par le lipide anormal est très caractéristique et nous indique que la séparation entre Leucodystrophie et syndrome neuro-ophtalmique lipidique

touchant particulièrement la substance grise (comme le Tay-Sachs ou le Niemann-Pick) n'est pas étanche (Renard 1963).

Les lésions anatomiques rencontrées au niveau du globe oculaire plaident également pour cette conception. Cogan, Kuwabara, Richardson et Lyon ont rapporté en 1958, l'étude de deux cas. Ils ont constaté au niveau du nerf optique la présence de masses de substances métachromatiques. Les nerfs ciliaires au même titre que les autres nerfs périphériques présentaient des zones de métachromasie. Mais surtout ils ont retrouvé la substance métachromatique au sein des cellules ganglionnaires de la rétine qui étaient ainsi le siège d'une véritable surcharge lipidique.

Renard et coll. (1963) ont dans notre cas n° 4 fait les mêmes constatations. Il y a surcharge importante des cellules ganglionnaires en glycolipide Cette surcharge associée des neurones cérébraux et des cellules multipolaires rétiniennes est l'un des principaux signes des grandes dyslipoïdoses neuro-rétiniennes.

Le fait que la rétine ne possède aucune formation myélinisée prouve que la surcharge neuronale est sans rapport avec une altération myélinique de voisinage dont elle serait une forme de résorption. Elle est en faveur d'un trouble enzymatique cellulaire (Cogan et coll. 1958).

II - Les caractères cliniques de la Leucodystrophie Métachromatique permettent de la classer également parmi les thésaurismoses. Elle fait partie d'un groupe de lipidoses touchant à des degrés divers le système nerveux central.

On connait des lésions neurologiques dans la maladie de Niemann-Pick. La maladie de Gaucher s'accompagne volontiers de troubles neurologiques quand elle atteint le nourrisson.

Si la Leucodystrophie Métachromatique ne respecte pas la substance grise, à l'inverse on sait que le Tay-Sachs s'accompagne d'altérations myéliniques (Thiéffry et coll. 1960). Et il existe dans la substance blanche une surcharge en gangliosides qu'il y ait ou non démyélinisation importante. Il est d'ailleurs curieux de constater que lorsque l'évolution de l'une et l'autre de ses maladies se prolonge, les surcharges neuronales deviennent de plus en plus importantes au cours de la Leucodystrophie alors que dans le Tay-Sachs ce sont les altérations myéliniques qui augmentent (Renard 1963).

III - Les caractères biochimiques enfin finissent de convaincre (Austin - Hagberg - Svennerholm)

En 1958, Jatzkewitz a le premier constaté dans la substance blanche une augmentation du taux des sulfatides (esters sulfuriques de cérébrosides).

Or, ces sulfatides sont des sphingolipides (la maladie de Scholz - Greenfield est donc une sphingolipidose).

Ce sphingolipide contient de la sphingosine qui est nous l'avons vu, unie par une fraction amide avec un acide gras et par une fonction d'alcool à d'autres corps (cf. tableau). Ceci suggère que le trouble métabolique profond qui régit cette maladie est à peu près le même que celui des thésaurismoses et sous une dépendance génétique.

Ces diverses affections sont considérées comme des enzymopathies de stockage et dans le cas particulier de la sulfatidose ; il y aurait blocage de la transformation de sulfatides en cérébrosides et acide sulfurique.

L'absence de cet enzyme bloque les réactions de dégradation et le produit antérieur au blocage va s'accumuler dans les cellules. Jatzkowitz pensait même que le déficit portait sur l'enzyme dégradant les sulfatides en cérébrosides, de ce fait il y a accumulation des sulfatides aux dépens des cérébrosides et le déficit en cérébrosides est responsable du défaut de synthèse myélinique.

Nous verrons que Jatzkowitz (1966) est revenu sur son explication physiologique en prouvant que le déficit responsable de la maladie porte sur les Arylsulfatases A. Mais il n'en demeure pas moins vrai que sa déccuverte confirme l'idée première de Witte, que la Leucodystrophie Métachromatique est avant tout une dyslipoïdose.

Accumulation de sulfatides

Système nerveux	rein	foie
désordre de formation de myéline	augmentation des sulfatides dans l'urine	augmentation des sulfatides dans la bile
troubles neurologiques	perturbation mentale	cholecystopathie

CHAPITRE VIII

Aspect génétique des Leucodystrophies Métachromatiques.

. Mode de transmission.

. Détection des hétérozygotes.

Considérations génétiques.

D'après les faits rapportés, la Leucodystrophie Métachromatique apparaît, soit sous une forme sporadique, soit comme une maladie familiale.

I - Les formes familiales.

Suggèrent la possibilité d'une hérédité autosomique récessive, en effet :

- l'enfant malade est issu de parents cliniquement indemnes.
- les couples parentaux sont souvent consanguins.

Sur 70 formes infantiles précoces relevés dans la littérature, nous trouvons trois fois une consanguinité. Il s'agit des cas de Hariga (1960), de Kamoshita (1964) et de notre observation n° 10.

- la descendance des parents montre :
  - 50 fois qu'existe un seul cas dans la famille.
  - 3 fois plusieurs cas sont retrouvés dans la même fratrie.
- cette sulfatidose affecte très rarement plusieurs générations.

Parmi les arbres généalogiques que nous avons pu trouver, nous ne relevons que quatre familles dans lesquelles la Leucodystrophie parait transmise d'une génération à l'autre. Cas de Canelas (1963) - Hagberg (1960) - Poser (1957) et peut être de Scholz (1925) famille Gern ...

Cutre leur mode de distribution et la notion de consanguinité, les formes familiales se distinguent encore par leur mode de début. Elles surviennent précocément à l'âge de la marche, sont d'évolution rapide et s'achèvent par la mort en dix-huit mois environ.

Tout ceci est en faveur de la thèse de l'hérédité recessive. Cette hérédité "duplex" suivant l'expression consacrée semble en effet plus préjudiciable que l'hérédité "simplex" des formes dominantes hétérozygotes. La pathologie héréditaire offre d'ailleurs plusieurs exemples bien connus de ce contraste entre les formes cliniques d'une même maladie :

- les unes récessives homozygotes.
- les unes dominantes autosomiques hétérozygotes.
- et les autres même hémizygotes quand il s'agit d'une maladie récessive liée à l' X dans le sexe masculin.

La rétinité pigmentaire de même que le gargoylisme en sont des exemples démonstratifs. Les formes récessives sont toujours plus précoces et plus graves que

les dominantes. Et l'on peut se demander si la forme hémizygote liée à l'X récessif n'est pas intermédiaire aux deux formes autosomiques.

II - Les formes sporadiques.

Sont plus fréquentes que les formes familiales :

. Les unes très précoces d'évolution rapide et mortelle semblent bien n'être que des formes récessives "duplex" issues de parents indemnes : formes familiales que les circonstances n'ont pas permis de s'extérioriser.

. Les autres tardives apparaissent au cours de la deuxième enfance, dans l'adolescence ou à l'âge adulte, elles évoluent plus lentement.

La chronologie des manifestations cliniques est d'ailleurs différente car ces formes sporadiques tardives débutent souvent par des troubles psychiques évocateurs d'une démence avec manifestations convulsives très précoces.

La littérature ne fait pas état de formes liées au sexe mâle, comme on le rencontre dans les maladies récessives homozygotes. Cependant dans une observation de Scholz (1925) portant sur quatre générations, on trouve en première génération un couple normal, ayant eu dix enfants parmi ceux-là deux garçons

sont atteints l'un et l'autre d'une "paraplégie spastique".

. le premier,de son mariage a huit enfants, tous normaux, mais trois de ses filles ont des garçons atteints de Leucodystrophie à "prélipoïdes" :

- l'une deux garçons sur trois.
- les deux autres un seul garçon.

. d'une manière analogue, le deuxième frère, atteint de paralysie spastique eut trois enfants normaux :

- deux filles et un garçon.

Et dans la descendance de la fille apparut sur trois garçons et deux filles, un garçon atteint de Leucodystrophie à "prélipoïdes". (cas de Pfister 1936).

A mesure que se précisent les études anatomo-cliniques, biochimiques et génétiques, des remaniements nosologiques paraissent possibles.

Curtius (1930),Pfister (1936), Bielchowsky (1920), examinant la généalogie des scléroses cérébrales diffuses à formes familiales, trouvent une grande fréquence de maladie neurologique autre. C'est ce qui a fait dire à Van Bogaert et Scholz (1932), qu'il y aurait suivant les cas des variations dans l'expressivité du gène taré.

Cette notion parait vraisemblable, mais ne suffit pas à tout expliquer ; il faut tenir compte du facteur génomique. Ce fait est à rapprocher de l'observation récente du Pr. R. Turpin, P. Mayrac et coll. Ces auteurs ont été amenés à examiner une maladie familiale prenant chez certains sujets l'aspect d'une paramyotonie d'Eulenburg et rappelant chez d'autres l'adynamie épisodique héréditaire (1964). Ils ont suggéré à cette occasion la possibilité d'une expressivité variable liée au milieu génotypique propre à chacun de ses sujets. Il n'est pas surprenant en effet que l'expressivité d'un gène dépende du milieu génique avec lequel il doit composer.

Dans la famille de Scholz (1925), on peut se demander si une maladie dénommée autrefois du terme de "paralysie spastique", n'était pas en réalité avec une expressivité un peu différente une de ses Leucodystrophies prélipoïdiques que l'on sait être aujourd'hui : métachromatique.

En somme l'observation de Scholz pourrait être une forme récessive de cette Leucodystrophie liée au chromosome X et ne s'exprimant que dans le sexe mâle hémizygote.

Ces considérations génétiques conduisent à l'hypothèse de trois variétés possibles de Leucodystrophie Métachromatique :

. récessif autosomique
. récessif lié à l'X
. dominante autosomique (par mutation génique).

La fréquence des cas sporadiques est trop imparfaitement connue pour qu'il soit possible de proposer une estimation de fréquence de cette mutation.

Notre observation n° 12, nous amène enfin à discuter d'autres parentés morbides. Le Père et une cousine de notre malade ont un diabète sucré.

Le diabète du Père a été découvert fortuitement, alors qu'il avait 22 ans et est particulièrement sévère puisqu'il nécessite l'injection quotidienne de 35 U.I. d'insuline retard.

Notre enfant atteint de sulfatidose n'est pas glycosurique et sa glycémie vérifiée plusieurs fois a toujours été trouvée normale.

La littérature ne rapporte d'ailleurs aucun exemple chez un même sujet de sulfatidose et de diabète. Nous n'avons pas trouvé mention non plus d'une prédisposition à la sulfatidose des enfants nés de mère diabètique.

Il est cependant intéressant de noter la présence dans le même famille de deux affections dysmétaboliques.

III - Depuis que le chapître des abérrations chromosomiques humaines a été ouvert par la découverte de la trisomie 21 (Mongolisme) et de la première translocation (débilité + polydyspondylie), la vérification caryotypique des maladies héréditaires a été entreprise.

Il est très possible en effet que certaines maladies considérées comme des maladies géniques dominantes soient dûes à des abérrations de structure. La drosophile a fourni de nombreux exemples de ses erreurs d'interprétation.

Mais la génétique humaine, privée de la précieuse ressource des chromosones polyténes ne dispose en somme que d'assez grossières possibilités cytogénétiques qui laissent échapper des abérrations de structure minime.

Nous avons néanmoins contrôlé le caryotype de notre malade n° 12. Ce contrôle a été fait au laboratoire de cytogénétique du Pr R. Turpin par le Pr Lejeune. Il n'a pas permis de déceler d'anomalies caryotypiques.

Dépistage des Hétérozygotes et prophylaxie.

La vraisemblance des formes récessives pose l'intéressant problème du dépistage des hétérozygotes. Ce n'est d'ailleurs qu'un cas particulier d'un problème très général de génétique humaine. Problème dont la solution est fondamentale, puisqu'il importe de prévenir des

maladies qui échappent à nos possibilités thérapeutiques.

a) - L'examen clinique des parents et collatéraux des malades n'a pas fourni jusqu'à présent d'informations. Dans notre observation n° 12, père, mère et frère étaient indemnes de toute dystrophie.

L'étude des dermatoglyphes a permis de constater une étroite ressemblance entre les critères palmoscopiques de la mère et ceux de son fils normal. L'analyse palmoscopique du petit malade mit en valeur certains caractères proches du père (indice de transversalité des crêtes distales) et d'autres proches de la mère (boucle radiale hypothénarienne).

b) - Nous ne croyons pas que des examens complémentaires soient d'un plus grand secours. La démyélinisation d'un nerf périphérique avec présence de corps métachromatiques dans les macrophages et les cellules de Schwann et l'effondrement de la vitesse de conduction sont les signes d'une sulfatidose avérée.

Il s'agit de graves manifestations phénotypiques que l'on peut s'attendre à trouver chez des homozygotes et non chez des hétérozygotes par définition.

c) - Par contre il est possible que des études biochimiques permettent de déceler des perturbations propres aux hétérozygotes.

Dans cette intention (Hagberg 1960) a étudié le liquide céphalo-rachidien de ses malades. Il n'a pas trouvé d'élévation significative des esters - acide sulfurique de cérébrosides. Sakaï et Taro (1965) ont trouvé une élévation significative de l'acide neuraminique, mais de façon peu significative. Il est donc vraisemblable qu'il n'y a rien à attendre de tels examens pour déceler les hétérozygotes.

Quant à l'hyperprotéinorachie, elle n'apparaîtra qu'à une phase tardive de la maladie traduisant l'extension de la démyélinisation. Ce n'est donc pas un signe qu'on peut s'attendre à trouver chez un hétérozygote.

Nous avons recherché si la présence d'une sulfatidurie chez des sujets cliniquement sains et ayant dépassé l'âge de la sulfatidurie physiologique ne pourrait pas permettre d'extérioriser un hétérozygotisme. Mais les urines des parents de notre malade et de son frère bien portant, ne contenaient ni sulfatides ni corps métachromatiques. Cette recherche rejoint donc par ses résultats celle qu'Hagberg et coll. ont fait en 1962. Ils examinent dans ce but : quatre mères et deux frères d'enfants ayant une lipidose à sulfatides : ils ne trouvent aucune anomalie dans les urines. Cette étude n'était pas seulement quantitative elle était également qualitative, destinée à visualiser les composants migrant sur le papier électrophorétique.

Nous avons chez les parents et le frère de notre malade n° 12 fait cette recherche pour savoir si l'étude qualitative n'apporterait pas une information nouvelle, mais les quantités de sulfatides migrant chez le frère étaient si faibles qu'aucune déduction n'a pu être faite de cette étude.

D'ailleurs l'étude de la sulfatidurie chez les malades a montré qu'elle était déjà abondante au début de la maladie. C'est donc surtout un signe initial d'une maladie grave et inéluctable. Il ne semble pas que ce puisse être un signe d'alarme.

d) - Alors que des recherches anatomocliniques et biologiques dont nous venons de parler, ne nous paraissent pas de nature à dépister les hétérozygotes, le dosage des Arylsulfatases A nous parait un critère de plus de valeur. Cette recherche peut se faire dans les urines, le sérum, les leucocytes, les cellules hépatiques et rénales.

Les parents de notre malade n° 12, ne se sont pas soumis jusqu'à présent à cette épreuve que nous avons l'intention de réaliser.

e) - Les épreuves de charge nous paraissent en définitive le seul moyen de détecter les conducteurs de la tare. Il ne nous a pas été possible pour des raisons techniques de la faire dans la famille de notre malade ; Mais Moser et coll. ont pu la réaliser.

Après injection intra-veineuse de 0,5 à 2 millicuries de $Na^2s^{35}o^4$ à quatre individus atteints de Leucodystrophie Métachromatique et à trois témoins non apparentés aux malades, ils constatent :

a) - que les sujets atteints de Leucodystrophie Métachromatique, excrètent dans leurs urines comme les sujets normaux une grande partie de la substance radio-active, sous forme de sulfate inorganique.

b) - que :

- le sujet normal n'élimine plus de substance radio-active après le 10 éme jour.
- le sujet atteint de Leucodystrophie Métachromatique, en élimine encore à la troisième semaine.

"Cette lente incorporation de la radio-activité dans les sulfatides urinaires des patients ayant eu une Leucodystrophie Métachromatique et la persistance de la radio-activité des sulfatides dans les organes du sujet malade longtemps après l'injection de la substance radio-active, suggère que l'accumulation de sulfatides dans la maladie est dûe à une incapacité de dégrader la substance".

Cette épreuve n'a pas été appliquée à notre connaissance pour le dépistage des hétérozygotes dans les familles de Leucodystrophiques. Il est possible qu'elle extériorise une déficience latente. Il nous semblerait également intéressant de la coupler avec un dosage de l'Arylsulfatase A.

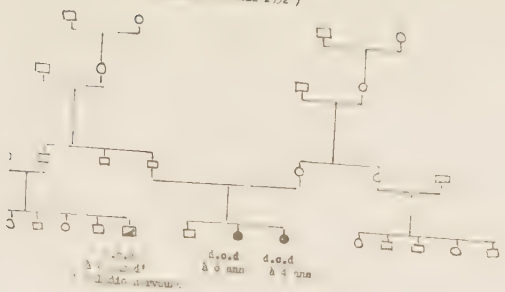
f) - la localisation au microscope électronique du siège cellulaire d'activité de l'A.S.A. A nous parait aussi un moyen utilisable pour dépister les hétérozygotes.

Il est bien établi en effet (vide supra) que le déficit en A.S.A. - A n'est pas localisé au nevraxe, foie, rein mais qu'il est généralisé. Les leucocytes, comme dans bien d'autres circonstances, offrent de riches possibilités d'examens.

L'utilisation du sulfate 8-hydroxyquinoline (Hopsu - Arstila et Glenner 1965) substance hydrolysée rapidement par l' Arylsulfatase et dense aux électrons, permettrait de déceler peut être au niveau des lysosomes un déficit partiel latent en enzymes chez les hétérozygotes.

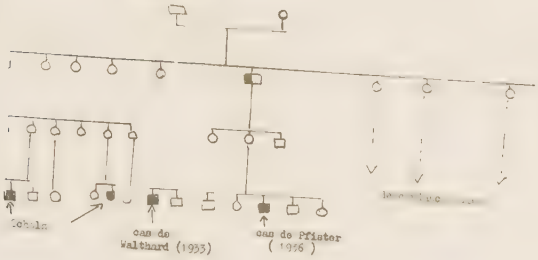
Famille ROS .....

(Van Bogaert et Scholz 1932)



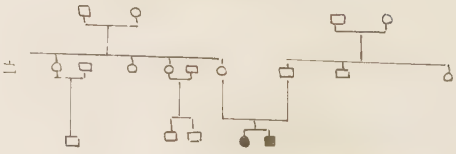
Famille Germ....

(Scholz 1925)

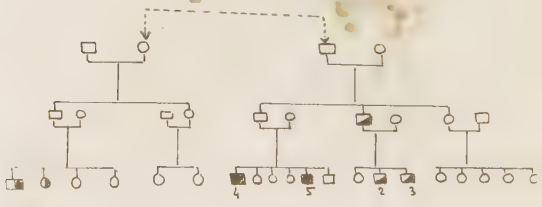


Famille ....

(Van Bogaert et Bertrand 1932)



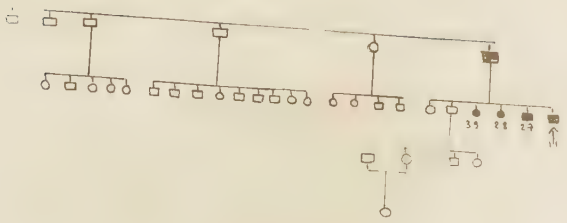
Famille Rams (Van Bogaert et Bertrand 1932)



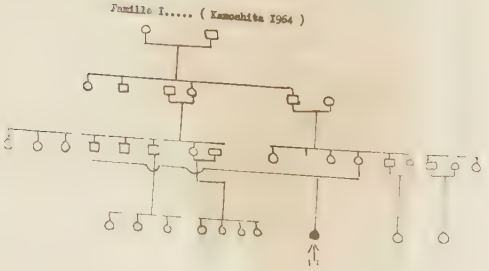
épilepsie -

Famille de Born et Binder (1962)

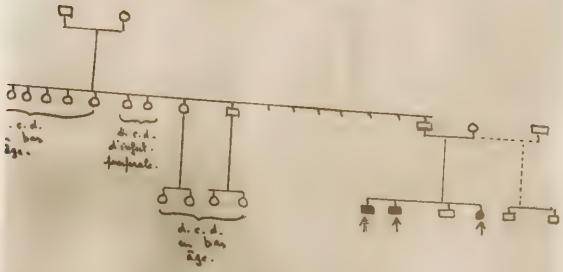
Leucodystrophie Métachromatique f. adulte.



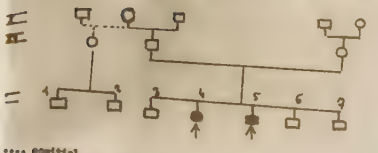
Famille I..... (Kamoshita 1964)



Observations personnelles (N°1, N°2, N°3)



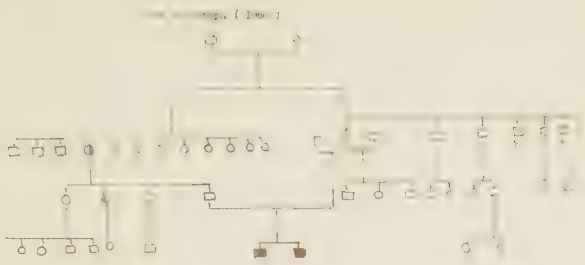
Observations personnelles (N°5 et N°6)



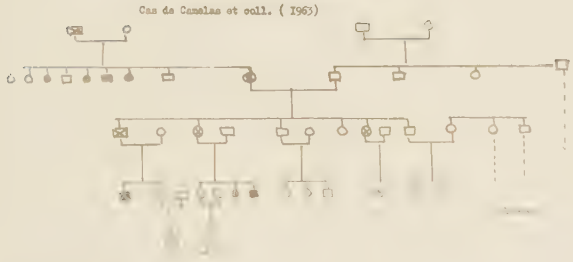
.... comitial.
.... retard intellectuel.

Dans la vésicule biliaire, le pôle apical des cellules de l'épithélium vésiculaire est rempli de la même substance et des amas lipidiques libres sont emprisonnés dans les replis de la muqueuse.

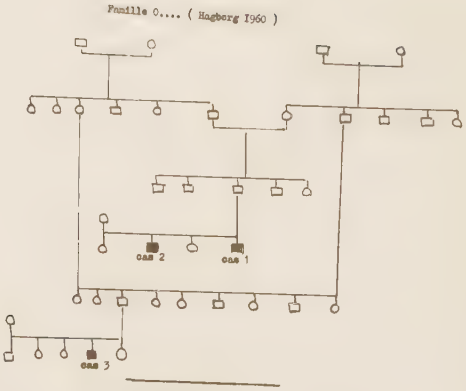
La surrénale et le foie sont normaux.



Cas de Camalas et coll. (1963)



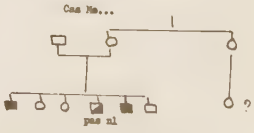
Famille O.... (Hagberg 1960)



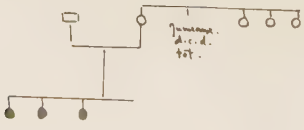
Cas de Peiffer (1959)

Cas Mose...

Cas Me...



Cas Ve....



Données physio-pathologiques sur la Lipidose à Sulfatides

Pour désigner une dégénérescence héréditée et progressive de la substance blanche cérébrale, Bielchowsky et Henneberg (1928) ont introduit le nom de : Leucodystrophie.

Mais ce terme impliquait pour les auteurs, un défaut d'une part des cellules gliales à maintenir la nutrition de l'axone myélinisé et d'autre part à transformer les produits de dégradation de la gaine de myéline en graisses neutres sondanophiles et en cholestérol estérifié.

I - Scholz (1925) formule la théorie de l'insuffisance gliale pour expliquer la présence d'une substance prélipoïde dans la substance blanche dégénérée d'un cas juvénile de maladie démyélinisante familiale.

La glie a un rôle trophique important. Son insuffisance est responsable de la destruction des fibres nerveuses. Et à l'appui de son hypothèse, il cite les cas de Witte, Baroncini et Kaltenbach, qui ont été considérés comme idiopathiques et qui s'accompagnent d'une gliose anormale. Nous avons vu que les cas de Scholz classés parmi les Leucodystrophies à prélipoïdes ont été depuis rangés parmi les Métachromatiques (Hirsch et Peiffer 1955 - Diezel et Richardson 1957).

II - Greenfield (1933) considère que dans cette Leucodystrophie, non seulement il y a une disparition de la myéline, mais en plus un défaut de myélinisation.

Mais le point important pour lui et qu'il reprendra en 1950 avec Brain, c'est l'association de cette démyélinisation avec une disparition apparemment primaire de l'oligodendroglie interfasciculaire. L'oligodendroglie assume la charge de la myélinonutrition, elle disparait donc des aires de démyélinisation rapidement dans toutes les scléroses cérébrales diffuses.

III - La conception d'une anomalie gliale primaire de la Leucodystrophie a été reprise par Einarson et Neel (1942), dans leurs études sur la dégénérescence progressive de la myéline au cours de la dégénérescence Wallerienne. Ils décrivent les différents stades de la dégradation myélinique qui comprendrait les prélipoïdes puis les corps métachromatiques, les corps sondanophiles étant le produit final de la dégradation. Ils en arrivent donc à considérer que tous les lipides "anormaux" trouvés dans les Leucodystrophies : prélipoïdes, métachromatiques ... sont des produits de dégradation intermédiaires arrêtés à un certain stade du processus à cause d'un déficit enzymatique présumé être gliale.

Que la glie soit endommagée dans ses fonctions de stockage, d'entretien et de nutririon des fibres nerveuses, est hors de doute. Mais il nous semble prématuré d'en déduire une physio-pathogénie pour la maladie.

N' importe quelle agression est capable de provoquer une altération tissulaire, et d'entraîner une modification active de la névroglie.

La réaction microgliale est la plus précoce et la plus intense. Le propre de la macroglie est l'organisation fibrillaire du territoire altéré. Dans les processus lents ou lorsqu'il existe une vaste destruction tissulaire, la macroglie peut aider la microglie à assurer ses fonctions de phagocytose et de transport. Mais : l' oligodendroglie ne participe pas aux phénomènes inflammatoires. Elle stocke des produits de surcharge. Ces produits nous l'avons vu ne peuvent être considérés comme étant des stades intermédiaires de la désintégration Myélinique : ils contiennent des sulfatides qui sont des constituants normaux de la myéline.

Or, si l'on considère les réactions gliales décrites dans la littérature, on ne peut que s'étonner de la multiplicité des descriptions données peu compatibles avec l'idée d'un dysfonctionnement de l'oligodendroglie primitif même génique.

Norman (1947) note une augmentation évidente de larges astrocytes de type fibrillaire dans les régions sous jacentes aux aires de dégénérescence de la substance blanche.

Jacobi (1947)- Les cellules intéressées par le processus ne sont pas celles de l'oligodendroglie, mais les astrocytes.

Leslie (1952) - La prolifération astrogliale est importante dans les aires démyélinisées : cellules gliales de même que phagocytes contiennent des corps granuleux.

Bargeton (1954) - L'oligoglie est absente dans les régions démyélinisées. Mais aussi dans les régions où la myéline est conservée. Microglie et astrocytes prolifèrent et se chargent des produits de désintégration variés.

Wohlwill (1958) - Abraham (1961) - La macroglie semble supporter passivement l'endommagement de ses éléments.

Hansen (1961) - Gliose diffuse modérée dans les aires démyélinisées.

Sourander (1962) - Intense prolifération des cellules de la glie en plusieurs endroits. Polymorphisme des noyaux de l'oligodendroglie apparemment indemne dans les régions non affectées.

IV - Le concept de l'insuffisance gliale primitif a donc été peu à peu abondonné au fur et à mesure que s'établissait la notion de maladie métabolique. Le point de départ de cette théorie en a été l'identification par Klenk (1942) de substances lipidiques surchargeant les neurones dans la maladie de Tay-Sachs (l'accumulation anormale en gangliosides a été attribuée à un blocage enzymatique). De même s'est ébauché la théorie enzymatique de la Sulfatidose.

Le problème a été alors d'en découvrir le mécanisme ? Faut-il invoquer un déficit en sulfatase (Jatzkewitz 1961), un excès de sulfatides (Radin et coll. 1957) ou la perturbation d'un précurseur commun (Svennerholm 1961).

La pathologie comparée n'a pas permis de faire avancer le problème, bien que récemment il semble que certains auteurs scandinaves aient signalé avoir découvert la maladie chez les visons.

Mur et coll. (1959) ont obtenu par inactivation des cuproenzymes de monton, l'apparition de substances métachromatiques dans le système nerveux sans lésions axonale ni gliose.

Austin a pu en injectant des cérébrosides dans la substance blanche du rat obtenir des cellules globoïdes contenant des corps métachromatiques en quinze jours.

C'est à Austin (1957) - Jatzkewitz (1958) que l'on doit d'avoir découvert la présence anormale de Sulfatides dans cette maladie et d'avoir démontré les maillons de la chaine métabolique. Mehl et Jatzkewitz (1963) parlent de l'activité perturbée d'une cérébrosidosulfatase et Svennerholm tenant compte d'une diminution du taux des cérébrosides chez les malades associée à une augmentation des sulfatides propose l'explication suivante des mécanismes :

	céramide	U.D.P. galact	cérébroside
ingosine	psychosine	acyl CO. A	cérébroside
	psychosine	acyl CO. A	sulfatide

- Dans la forme de l'adulte : le blocage serait en III.
- Dans la forme infantile : le blocage se ferait entre céramide et cérébroside au niveau de la membrane cellulaire. De ce fait la sphingosine non utilisée permettrait une biosynthèse accrue de Sulfatides en V

Ce mécanisme est naturellement hypothètique.

Hagberg (1961) envisage cinq voies métaboliques à partir de la sphingosine. La mieux connue étant :

sphingosine ----> psychosine ----> cérébroside ----> sulfatide

La transformation de la sphingosine en psychosine nécessitant la présence d'uridine diphosphogalactose (U.D.P. galactose), et le passage de la psychosine au cérébroside celle d'Acyl CO - A.

Il est bien certain que cette chaîne de biosynthèse est comme le métabolisme des sulfatides : mal connu.

Austin en 1965 entreprend l'étude des Sulfatases - enzyme qui aurait pour but de retirer le radical soufré à l'ester sulfurique de cérébroside. Il constate que le taux des Arylsulfatases A est effondré chez les malades atteints de Leucodystrophie Métachromatique. Ce déficit est retrouvé dans les urines mais aussi dans le cortex cérébral, la substance blanche, le rein et le foie.

Jatzkewitz (1965) a montré de son côté sur des coupes histologiques que le manque d'Arylsulfatase A était bien la grande responsable de la surcharge en sulfatides. Il est cependant possible qu'un stockage anormal de sulfatides puisse se rencontrer chez des patients ayant un niveau normal de sulfatase A mais un déficit d'activité de cet enzyme lié à l'absence de cofacteur et Austin (1966) pense que seule l' étude comparative des A.S.A. dans les Leucodystrophies renseignera sur ce point. Pour Philippart (1966), les malades ont le cofacteur nécessaire à l'action de l'enzyme.

Ainsi la Sulfatidose apparait comme liée à un déficit enzymatique en Arylsulfatase et Austin (1965) donne l'explication physio-pathologique suivante de la maladie :

Une déficience en sulfatase ---- des troubles du turnover des sulfatides ----> Insuffisance des "organelles" ----> insuffisance de la glie et des cellules de Schwann ----> Leucodystrophie.

V - Les sulfatases sont présentes dans les Microsomes, lysosomes et mitochondries et ceci montre donc le rôle joué en définitive par les oligodendrocytes.

Les cellules oligodendrogliales sont les éléments cellulaires les plus nombreux du système nerveux. Ils apparaissent comme des satellites périneuraux dans la substance grise, surtout pour les cellules

ganglionnaires des noyaux de la base. Dans la substance blanche les oligodendrocytes sont contre la gaine de myéline et groupés en rangées interfasciculaires. L'oligodendroglie se différencie au fur et à mesure de la myélinisation. Sa génèse et son rôle est le même que celui des cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique.

Nous verrons que le développement de la myéline dépend de l'interaction des cellules de Schwann et du cylindraxe et sa maintenance également. D'après les études récentes, il apparait que les cellules de la glie sont en relation avec la synthèse des lipides, ce qui explique qu'on les voit apparaître plus rapidement dans la substance blanche que dans la grise.

Les études au microscope électronique (de Robertis) du S.N.C. chez le rat ont montré que les cellules de la glie (oligodendroglie) pénètrent plus ou moins l'axone. Le reticulum endoplasmique de celles-ci en effet encercle le cylindraxe de couches concentriques sur lesquelles la Myéline vient se déposer.

D'autres études tendent à prouver que dans le système nerveux mature, il y a un turnover limite de la myéline et que la lipogénèse et la myélinogénèse peut être contrôlé par un mécanisme local intra-cellulaire de nature gliale. Hopsu - Arstila et Glenner (1965), utilisant le Sulfate 8-hydroxyquinoline arrivent à loca-

liser dans les lysosomes, les sulfatases, car ce produit opaque aux électrons est hydrolysé par l'arylsulfatase.

Ainsi se trouverait localisé le siège du déficit enzymatique responsable de la maladie et la théorie de l'insuffisance gliale de Scholz un peu réhabilitée.

L'intensité et la variété des altérations rencontrées suggèrent que certaines cellules sont plus vulnérables à la déficience en sulfatase. La myéline est plus sensible que les cellules du cortex et les cellules du parenchysme rénal et hépatique. Mais à l'intérieur même de la myéline, la distribution des enzymes est variable d'endroits à endroits.

Tout ceci montre la complexité du problème, mais ne permet pas de dire si le dépôt de sulfatides est la cause de la démyélinisation, si des inhibiteurs de la sulfatase interviennent ou si le déficit en sulfatase est secondaire : l'excès de sulfatides dépassant les possibilités de "digestion" du système lysosominal (Austin 1966).

CHAPITRE IX

Le diagnostic différentiel

I - Diagnostic clinique.

On ne saurait poser le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique sans s'aider des examens complémentaires étant donné la gravité du pronostic.

Il est cependant possible cliniquement de penser à ce diagnostic, tant le tableau est stéréotypé dans la grande majorité des cas. Mais des hésitations peuvent naître quand l'enfant est vu tout au début de sa maladie ou quand à l'opposé il en est au stade terminal, posant alors le problème d'une encéphalopathie acquise apparemment cryptogénétique.

Nous allons très schématiquement essayer d'envisager les problèmes qu'elle pose dans sa variété hypotonique et spastique nous réservant pour la fin les moyens permettant de la différencier des autres dyslipoïdoses.

Nous ne reviendrons pas sur la place qu'occupe cette sulfatidose parmi les dystrophies myéliniques, car au cours de l'historique nous avons été amenés à fournir les arguments permettant le démembrement des dystrophies de la myéline.

a) - Quand la spasticité existe dès le début au niveau des membres inférieurs, c'est le diagnostic de Little qui est posé. Bon nombre d'enfants dans la littérature, comme dans notre cas n° 4, ont été considérés comme tels avant l'installation du tableau neurologique.

b) - L'association d'une paralysie spastique et d'une hyperprotéinorachie a pu faire évoquer à certains auteurs un syndrôme de compression médullaire.

Effectivement de nombreuses observations ont pu mettre en cause un traumatisme lombaire au début de la maladie. Mais ceux-ci n'ont jamais été importants et l'interrogatoire a presque toujours pu faire rectifier le diagnostic car une démarche hésitante existait au préalable.

Une tumeur intra-rachidienne peut également être éliminée facilement par les examens complémentaires et une myélodysplasie (type dystrophie ou diplomyélite) s'accompagne volontiers d'un spina bifida occulta et de signes cutanés (naevus pileux en regard).

c) - Les signes cérébello-labyrinthiques sont rarement précoces et font rarement hésiter le diagnostic. On les trouve cependant dans

les observations princeps de Scholz et les explorations gazeuses qu'il a entrepris chez ses patients étaient destinés à éliminer une tumeur de la fosse postérieure ou une malformation d'Arnold-Chiari.

d) - Des débuts par paraplégie flasque, comme en ont rencontré Jefferson (1958), Brain et Greenfield (1950), Hagberg (1963), Thiéffry, Lyon et Aicardi dans notre observation n° 7 posent le véritable problème diagnostic.

Ce stade de flaxité existerait même pour Hagberg dans tous les cas, précédant l'apparition des signes spastiques et si l'on s'inquiéte de l'habitus de l'enfant avant l'apparition des premiers troubles lors des premiers pas, il n'est pas rare d'entendre parler d'anomalies du tonus.

Ce déficit moteur, nous l'avons vu est à prédominance rhizomélique et s'accompagne d'une areflexie tendineuse généralisée. Il n'est cependant pas suffisamment important pour expliquer l'instabilité à la marche. Ceci explique que certains auteurs se soient cru obligés d'évoquer des troubles de la sensibilité profonde impossible à prouver à cet âge de la vie.

Des diagnostics multiples ont été évoqués dans la littérature devant ces tableaux cliniques :

- celui de dystrophie musculaire progressive, peut être facilement éliminé par les examens complémentaires car l'électromyogramme est toujours normal dans la Leucodystrophie Métachromatique et la biopsie musculaire ne montre jamais d'altération.

Dans nos cas lorsque le diagnostic de myopathie a été envisagé sur l'aspect pseudo-hypertrophique des muscles ou les troubles de la marche, les études enzymologiques sont toujours restées normales.

cas	F1 - 6 - p. aldolase	F1 - p. aldolase
normal	0,35 en M 5,8 en V.I.	
n° 7	0,57 M de substrat/h/ml.	
n° 12	1,00 M de substrat/h/ml. 16,6 en V.I.	0,23 M de substrat/h/ml 3,8 en V.I.

Le diagnostic d'amyotrophie spinale pseudo-myopathique est plus délicat. Mais là encore, on retrouvera à la biopsie musculaire une atrophie d'énervation, ce qui est contraire à ce qu'on trouve dans la Leucodystrophie Métachromatique.

Le diagnostic de polyradiculonévrite progressive est le plus souvent retenu. L'apparition progressive des troubles, l'abolition précoce des reflexes ostéo-tendineux qui tardent à revenir, l'hyperalbuminorachie appuyent cette hypothèse.

On éliminera facilement un Déjérine-Sottas, car l'âge d'installation des troubles est plus tardif. Une maladie de Nattras car elle évolue par poussée. La maladie de Refsum par les signes d'accompagnement cérébelleux, oculaires, cutanés et la surcharge viscérale en un lipide : l'acide 3-7-11-15 tetramethyl héxadecanoïque ; un Guillain-Barré car l'aspect électrophorétique et immuno-électrophorétique du liquide céphalo-rachidien est le témoin d'un processus inflammatoire.

Mais bon nombre de ses formes revêtant le tableau d'une polyradiculonévrite progressive risquent de rester inclassée si l'on ne pense pas à la possibilité d'une Leucodystrophie Métachromatique débutante, car elles présentent les mêmes signes que les cas que Byers a groupé associant : troubles moteurs, absence de troubles sensitifs au début, électromyogramme normal, hyperprotéinorachie mais la biopsie d'un nerf montre dans les cas groupés par Byers une névrite intertitielle hypertrophique ce qui n'est pas dans la Leucodystrophie Métachromatique.

e) - Il reste, pensons-nous, un diagnostic à évoquer devant l'installation des troubles chez un enfant qui marche à peine : c'est celui de la dégénérescence neuro-axonale infantile (maladie de Seitelberger 1952).

On en connaissait en 1963 que dix observations (G. Lyon) mais le tableau clinique est suffisamment stéréotypé pour que l'on puisse statuer et la ressemblance avec la sulfatidose est frappante, puisque : c'est une maladie familiale, sans prédominance de sexe qui débute par des troubles de la marche. S'accompagne de signes pyramidaux et secondairement d'une déchéance psychique progressive et d'une atrophie optique.

La contracture pyramidale s'étend aux membres supérieurs et le malade meurt dans un état de décortication, sans qu'il ait eu de convulsions. Le diagnostic du vivant du malade est cependant possible avec la sulfatidose car on ne retrouve pas de protéinorachie à la ponction lombaire. Les examens électriques sont normaux. Et, les stigmates biochimiques et histologiques propres à la Leucodystrophie Métachromatique, manquent naturellement.

De toute façon les critères anatomiques lévent les doutes comme l'a décrit Seitelberger on trouve de monstrueuses dilatations axonales au

sein de la substance grise du système nerveux central notamment dans le tronc cérébral associés à un état dysmyélinique du globe pâle.

II - Tout autre sont les problèmes que posent les formes vues plus tardivement, surtout si le contexte clinique est mal connu. C'est le tableau d'une encéphalopathie acquise qu'il convient d'isoler des autres lipidoses, des autres Leucodystrophies survenant entre six mois et quatre ans.

Certaines de ses affections sont neuro-viscérales :

- le Niemann-Pick
- le Hürler
- la maladie de San filipo
- la gangliosidose généralisée
- la maladie de Gaucher.

L'hépato-splénomégalie est constante.

D'autres ne s'accompagnent pas d'atteinte viscérale :

- le Tay Sachs
- l'Idiotie Amourotique infantile tardive.
- la Leucodystrophie Métachromatique + Mucopolysaccharidose.

- la Leucodystrophie globoïde
- la Leucodystrophie sondanophile (Pélizaeus - Merzbacher).
- la dégénérescence spongieuse du nevraxe.
- la Leucodystrophie à fibres de Rosenthal.

Nous nous proposons de mettre en parallèle les principaux signes observés dans ces maladies afin d'en dégager les caractères différentiels (cf tableau).

De ce tableau il ressort qu'il vaut mieux désigner les maladies de ce type par le lipide de surcharge car les corrélations anatomo-cliniques rendent imparfaitement compte de leurs caractères différentiels.

Maladies	Cerveau	Organes viscéraux
Cholinesterinose	cholestérol	cholestérol
Gaucher	cérébrosides	cérébrosides
Niemann-Pick	gangliosides sphingomyéline	sphingomyéline
Idiotie Amaurotique (Tay-Sachs)	gangliosides	ganglioside
Gargoylisme	Ganglioside Mucopolysaccharide	Mucopolysaccharide
Gangliosidose généralisée	ganglioside ≠ du Tay-Sachs	ganglioside ≠ du Tay-Sachs.

Nous avons vu d'ailleurs que les lipidoses à gangliosides (Tay-Sachs), à sphingomyéline, à cérébrosides et à sulfatides sont toutes des maladies par surcharge en sphingolipides. Il s'agit donc d'une même famille morbide.

Nous voudrions seulement insister sur l'une de ses neurolipidoses car son individualisation est récente, et car elle semble être une forme de passage entre le gargoylisme et la sulfatidose. Il s'agit d'une entité groupant les deux caractères. La rareté

de chacune de ses deux maladies rend peu probable une simple coïncidence.

Il est d'ailleurs bon de noter que si la Leucodystrophie Métachromatique peut s'associer à d'autres dysmorphies ou dégénérescences plus ou moins systématisées sa coexistence avec l'une des lipidoses précédemment étudiée n'a a jamais été notée dans la même fratrie.

	AGE DE DEBUT	EVOLUTION	SIGNES NEUROLOGIQUES SPECIFIQUES	Ex. OCULAIRE	HYPER ALBUMI-NORACHIE	HEPATO SPLENO MEGALIE	DYSMORPHIE OSSEUSE	AUTRES SIGNES VISCERAUX	SANG ET PONCTION STERNALE	Dg HISTO et BIOLOGIQUE	CARACTERE ETHNIQUE
Nieman - Pick	variable 6 m-4 ans	plusieurs années	régression psychomotrice. tétraplégie spasmodique	occasionnellement tache rouge cerise (50 % des cas)	0	+	0	signes cutanés parfois	vacuolist cytoplasm. des lympho et monocyte	ponction sternale et biopsie viscérale sphingomyélie	juif
Mürler (gargoylisme)	précoce mais Dg évident à 2 ans	longue	retard de dévelopt psychique et somatique	F.O. = Normal opacités cornéennes	0	+	+ crâne, vertèbres, os longs, côtes	coeur	inclusions de Gasser	mucopolysaccharides urinaires acides. Ch.sulf. B Mg sulfate	
San Filipo	précoce 6 m-4 ans	rapide	déficit intellectuel	F.O. = normal opacités cornéennes	0	±	+	?	cellules de Gasser et Buhot	M.P.S. urinaires acides/ H.Sulfat	
Gangliosidose généralisée	< 1 an	rapide	régression psychomotrice tétraplégie spasmodique	tache rouge cerise ±	0	+	+ pseudo-Hürler	?	cellules spumeuses	biopsie viscérale et biochimie ganglioside	
Gaucher précoce (f. aiguë, infantile)	< 1 an	rapide en 1 an	troubles respiratoires et de déglutition Spasmes en opisthotonos. décortication.	normal	0	+ rate++ puis foie	0	?	ponct.st. cell. feuilletées de Gaucher	Cérébrosides à ponct.sternale et rate.	±
Tay - Sachs	≠ 6 mois	2 ans	régression motrice clonies auditives spasmes rigidité de décérébration et démence croissante. Gros périmètre crânien	tache rouge cerise de la macula	0	0	0	0	moëlle st. nale. lymphocyt. vacuolisé dans sang.	des F_1 aldobase sérique en poussées élevées	juif d'E.C.
Leucodystrophie métachromatique	de 12 à 18 mois	18 mois	Troubles de la marche, apparition retardée des troubles psychiques. S.pyramidaux, rigidité de décortication.	dégénérescence maculaire quelquefois	+	+	comme dans le Hürler	cholécystographie normale	cell. de Gasser et Buhot	sulfatidurie biopsie de nerfs déficit en - ASA-A -ASA-B -ASA-C M.P.S. urinaires et viscéraux	?
Leucodystrophie à cellules globoïdes (mal. de Krabbe)	avant 6 mois	6-12 mois	rigidité, crises toniques et cloniques	cécité précoce atrophie optique	+	0	0	0	0	examen anatomiq.	Cérébrosides neutres ds les cell. globoïde

Leucodystrophie soudanophile -Pelizaeus Münzbacher -congénitale -sporadique	précoce très tardif	longue mort en 4-6 mois très lente	mouvements oculaires nystagmus pendulaire pas d'acquisition motrice	0	?	0	0	0	0	Examen anatomique	produit de désinb. de la myéline soudanophile
Dégénérescence spongieuse du névraxe (van Bogaert et Bertrand)	avant 6 mois	de 6 à 12 mois	régression motrice clonies auditives spasmes. rigidité de décérébration - état démentiel - gros périmètre crânien.	0 - anomalies maculaires	0	0	0	0	0	Examen anatomique	
Leucodystrophie à fibres de Rosenthal	variable	variable	les convulsions sont importantes - gros périmètre crânien.	0	0	0	0	0	0	Examen anatomique	

Observation

C'est pour bilan d'une encéphalopathie que Eric CHER ... est entré dans le service. Il en était alors à un stade avancé de sa maladie ; mais l'interrogatoire des parents permettait de reconstituer son histoire.

Eric est le dernier d'une fratrie de quatre. Il a deux soeurs :

- l'une de quinze ans qui a marché tardivement à l'âge de vingt-huit mois mais qui est actuellement tout à fait normale ; on a parlé de retard simple du tonus.
- l'autre de sept ans, qui a été suivie à l'Hôpital Trousseau pour convulsions à l'âge de trois - quatre ans. Malgré l'absence de traitement elle ne fait plus de crise. Son développement psycho-moteur s'est effectué normalement. Son frère est tout à fait normal. Il a dix ans.

Il n'y a pas d'antécédent particulier dans la famille, hormis l'existence chez un cousin d'Eric de convulsions hyperpyrétiques à l'âge de trois ans.

Eric est né à terme, après une grossesse sans histoire. Il a crié de suite. Il pesait 2.850 gr Il a tenu assis à six mois, marchait avec appui à quinze mois, mais il n'a jamais marché seul. A cinq mois à l'occasion d'une forte chaleur, il a présenté un épisode de résolution musculaire complet sans mouvement convulsif. Cet incident est resté sans lendemain.

C'est à quinze mois que semble se situer le début de ses troubles et l'arrêt de ses acquisitions motrices. Il développe à la station débout et à la marche une instabilité des membres inférieurs.

A vingt mois, la marche devient impossible et peu de temps après la station debout puis la station assise. Le trouble moteur a atteint secondairement les membres supérieurs et la manipulation des objets est devenue même difficile.

La regression intellectuelle n'est apparue qu'à l'âge de deux ans. En même temps que des phénomènes de regression motrice avec révulsions des globes oculaires.

Eric est vu pour la première fois dans le service à trois ans et demi, c'est à dire deux ans après le début de sa maladie. C'est un enfant hypotrophique qui pèse 11.400 gr pour 90 cm. Son périmètre crânien est de 49,5 cm, ce qui est normal pour son âge. Il est grabataire et présente une attitude de décortication. Aucune activité motrice spontanée n'est possible, mais par moment par accès brefs de quelques secondes, il a des secousses cloniques au niveau des membres supérieurs et des paupières.

A l'examen, aucun contact ne peut être obtenu avec l'enfant. Il n'a pas de poursuite oculaire Son photomoteur est retrouvé. Il a un cochléo-palpébral Il n'a pas de clonies auditives, mais gémit aux incitations nociceptives.

Il a un syndrôme bilatéral des quatre membres avec reflexes ostéo-tendineux vifs et diffusés extension de la zone reflexogène - Babinski bilatéral.

Les paires crâniennes sont normales. Il n'a pas d'atteinte du VII. Son voile se contracte normalement ; La motilité linguale est conservée.

L'examen somatique retrouve :

. un foie qui déborde de 2 cm, le rebord costal et qui mesure sur la ligne mamelonnaire 7 cm.

. il n'est pas palpé de rate ni d'adénopathie.

Mais par contre l'enfant a une Ichtyose généralisée.

Des examens de routine sont entrepris chez cet encéphalopathe :

. les radiographies du crâne sont normales.
. l'électroencéphalogramme montre quelques pointes ondes dégradées.
. le liquide céphalo-rachidien :

  . 0,70 gr d'Albumine
  . 3 éléments/mm3
  . glycorachie à 0,85 gr/l
  . chlore : 4,55 gr/l

Et en définitive, on évoquerle diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique sur la date d'apparition de la maladie, les troubles progressifs de la marche, la lente progression ascendante des troubles moteurs, l'apparition secondaire des troubles psychiques, l'absence d'hépato-splénomégalie.

Diagnostic qui sera confirmé par :

. l'examen du fond d'oeil qui est normal.
. la présence dans le sédiment urinaire d'une substance métachromatique de Rf correspondant à un échantillon témoin.

. la biopsie d'un nerf musculo-cutané au cou de pied. Le fragment prélevé est congelé, traité au violet de crésyl et bleu de toluidine.

Au bleu de toluidine, on voit de nombreux amas granuleux métachromatiques dans les cellules de Schwann et les macrophages et une démyélinisation segmentaire ce qui est l'aspect de la Leucodystrophie Métachromatique.

. L'électromyographie : sur le pédieux droit montre d'assez nombreux potentiels légèrement polyphasiques. La vitesse de conduction mesurée sur le S.P.E., filets innervant le pédieux a donné un chiffre de 15 m/sec., la latence distale est normale. Les réponses sont un peu polyphasiques et leur durée ne dépasse pas 10 m/sec.

Il existe donc un ralentissement important de la vitesse de conduction.

Un certain nombre de points particuliers ne permettait pas cependant de retenir le diagnostic de Leucodystrophie Métachromatique :

. l'Ichtyose n'a jamais été retrouvée dans cette maladie et la mélanodermie est propre à d'autres Leucodystrophies non Métachromatique.

. Les phénomènes épileptiques ne sont pas habituels dans la Leucodystrophie Métachromatique et s'ils surviennent, ils sont tardifs. Par contre, ils sont fréquents dans les dyslipoïdoses.

. Mais surtout l'enfant frappait par ses anomalies morphologiques. Il avait un front étroit avec implantation basse des cheveux, surtout sur les tempes. Ses sourcils étaient épais, les cils fournis et longs. Les fentes palpébrales horizontales. Sa lève supérieure était saillante. Son cou court.

Au niveau du thorax, on notait une saillie sternale très importante. Les troubles neurologiques génaient l'examen des membres, mais la main avait un aspect trapu carré, les doigts étaient boudinés, le pouce court. Le gros orteil large.

Il n'avait pas d'anomalies dermatoglyphiques au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds, et des clichés radiographiques de tout le squelette permettaient d'évoquer le Hürler.

Dans le sang et dans la moëlle sternale, on a retrouvé les inclusions caractéristiques du gargoylisme, la numération globulaire - formule sanguine :

- 4.520 000 G.R.
  14,70 gr d' Hb. V.G. : 1,01
  5 000 G.B.

  61,5 polys neutro.
  25,5 lymphocytes
  0,5 plasmo

  cellules de Gasser : I : 8 %
  II : 1 %

La moëlle sternale :

- polys neutro : 14
- éosine : 0,5
- baso : 0,5
- métamyelo : 20
- myeloblastes : 1,5
- normoblastes : 10 %
- leucocytes hyalins : 26,5 %

et en plus :

- des cellules plasmocytaires à cytoplasme avec inclusions : 2 % et des cellules à très grosses granulations brunes : 1 %.

La présence de ses inclusions décrites par Gasser et Mittwoch dans les lymphocytes du sang et de la moëlle rendait ce diagnostic plus que vraisemblable d'autant qu'il était retrouvé dans les urines.

Un taux de muco-polysaccharides acides : à 58,77 mg/l, la méthode de Di Ferante et Rich permettait d'établir qu'en l'occurence il s'agissait de :

. Héparine - sulfate

. Chondroïtine - sulfate

Le bilan lipidique se révelait normal :

. lipides totaux à 4,50 gr/l
. cholestérol total : 2,15
. estérifié : 1,10 - Rapport à 0,46

Des études enzymologiques musculaires faites chez le Professeur Shapira montraient :

. une créatinine phosphokinase sérique à :

0,35
5,8

. et des F1 - 6 - P aldolase et F1 - P aldolase dans les limites de la normale.

Le malade n'éliminait pas dans ses urines d'acides aminés anormaux, ni une quantité anormale d'acides aminés normaux.

Du liquide céphalo-rachidien adressé à l'Institut Bunge pour électrophorèse en gel de gelose montrait :

. 2,9 % de pré-albumine
. 58,1 albumine
. 13,1 d'α 1
. 9,8 d'α 2
. 8,2 deβ 1
. 6,4 de β

L'augmentation très importante des globulines rapides indiquait une lésion parenchymateuse certaine et pourtant :

- le premier électroencéphalogramme fait dans le service n'avait pas montré de signes focaux.

- le deuxième électroencéphalogramme, fait un mois après son arrivée mettait en évidence une activité de fond polyrythmique plus ample. Sous S.L.I. apparaissent des pointes - ondes dégradées, bilatérales synchrones. Les clonies rarement spontanées souvent provoquées n'ont pas de traduction électrique.

Il semble donc que notre enfant a présenté de façon associée : une Leucodystrophie Métachromatique et une maladie de Hürler. Etant donné la rareté des deux maladies, il semble difficile de penser qu'il s'agit là d'une simple coïncidence.

L'enfant est mort peu de temps après avoir quitté le service ; nous avons peu de renseignements sur la période qui a précédé son décès.

Il n'a pas été possible de l'autopsier, ce qui nous prive naturellement d'une étude anatomo-pathologique et enzymologique qui eut permis peut être d'expliquer la nature de cette nouvelle dyslipoïdose.

Quoiqu'il en soit, cette observation est à rapprocher de trois autres cas actuellement connus :

. un de Moser
. deux de Austin

Le patient de Moser excrétait des quantités normales de polysaccharides dans les urines. Mais il avait un excès de polysaccharides acides dans le foie et la rate qui étaient cliniquement hypertrophiés.

Dans les globules blancs il y avait des granules d'Alder-Reilly.

Dans le cas d'Austin (1961) il y avait une excrétion urinaire de polysaccharides élevée ; et dans les leucodytes on trouvait des granules d'Alder Reilly en grande quantité. De plus, il ne semblait pas y avoir de vésicule biliaire exclue.

Un dernier caractère finit de différencier les Leucodystrophies Métachromatiques de cette nouvelle Lipidose, c'est le déficit en Aryl-sulfatase.

Dans la Sulfatidose isolée, il y a absence de A.S.A. A.

Dans la Sulfatidose associée à une Mucopolysaccharidose le déficit porte sur A.S.A. - A. ASA - B - ASA - C.

Nous n'avons pas pu faire de dosage chez Eric Cher ...

Chez notre malade n° 12 : nous avons trouvé un effondrement de l'activité arylsulfatasique du sérum et des urines.

Normalement en utilisant la méthode de Dogson et Spencer l'activité arylsulfatasique du sérum est de :

4,4 u/h/ml de sérum (2,8 à 7,8).

Chez notre enfant après une heure d'hydrolyse du Nitrocatéchol sulfate : elle est de 1,1 u/h/ml.

Les chiffres obtenus par la même méthode pour la recherche de l'activité arylsulfatasique des urines sont de : 8,1 (6,3 à 11,9).

Chez notre enfant le taux trouvé était de 1,1 u/h/ml.

Il est bien certain que ce taux est très abaissé, mais l'analyse différentielle n'ayant pas été faite, il n'est pas possible de savoir sur quelle fraction arylsulfatasique porte avec prédilection le déficit et si la valeur qu'attribue à ce

dosage, Austin (1965) s'applique à nos cas.

II - Diagnostic des examens de laboratoire.

Il ne saurait être question de critiquer chacun des résultats fourni par le laboratoire.

Nous les avons d'ailleurs discutés en temps voulu. Nous voudrions seulement rappeler que seuls les examens anatomiques et certains examens biochimiques ont une valeur absolue.

Quant aux autres examens, ils n'ont de valeur que si les résultats qu'ils apportent sont concordants.

Chapître X

Apport des Leucodystrophies Métachromatiques à la compréhension de la Myélinogénèse.

Parmi les affections dégénératives du système nerveux, les Leucodystrophies ont un grand intérêt car elles donnent des aperçus sur la biologie et la pathologie de la Myéline.

Le développement des techniques histochimiques et de la neurochimie a contribué grandement à leur étude. Ce qui a permis d'ailleurs d'établir une nosagraphie nouvelle des Leucodystrophies comprenant actuellement :

- la Leucodystrophie Métachromatique
- la Leucodystrophie soudanophile :
  - forme de Seitelberger,
  - Pelizaeus - Merzbacher
  - soudanophile non classable parmi les précédentes.
- la Leucodystrophie à cellules globoïdes de Krabbe.
- La dégénérescence spongieuse du nevraxe de Bertrand et Van Bogard.
- La Leucodystrophie avec formation de fibres de Rosenthal.

La Leucodystrophie Métachromatique par sa place privilégiée aux confins des lipidoses et des affections démyélinisantes apporte des données biochimiques, métaboliques et anatomiques nouvelles sur la Myélinogénèse.

I - Composition lipidique du système nerveux.

Folch (1956) insistait déjà sur la permanence de la structure chimique du tissu nerveux comparée à celle de ses composants qui participent activement au métabolisme.

a) - L'approche biochimique des Lipidoses et des Leucodystrophies Métachromatiques a permis d'établir la composition en lipides de la substance blanche et de la substance grise du cerveau humain normal.

Sur cette question se sont penchés Thierfelder (1900), Feulgen (1939), Sperry - Folch (1942), Thannhauser (1951), Johnson (1948), Trichidum Mc Nabb et Brante (1952), Klenk (1957).

Les acquisitions les plus récentes sont celles de : Yatzkewitz, Austin, Edgar. Elles ont trait plus précisément à la Leucodystrophie Métachromatique.

a) - La Neurochimie des maladies démyélinisantes a permis de grouper les lipides du système nerveux en deux grands groupes (Edgar) :

- les phospholipides ou phosphosphingosides qui comprennent :
  - . la céphaline B
  - . les sphingomyélines

- les glycosphingosides subdivisés en :

  . cérébrosides
  . gangliosides (acides gras, sphingosine, acide neuraminique, hexose héxosamine).

b) - L'étude des Leucodystrophies Métachromatiques a permis de pénétrer plus à fond dans la connaissance des gangliosides.

Il avait été en effet trouvé dans celles-ci une élévation d'héxosamine tellement importante (Brante 1952), que ce moyen avait été proposé pour rattacher les formes sporadiques de cette maladie au groupe des dystrophies métachromatiques que l'on sait être familial.

Les glycolipides (ou glycosphingosides) ont pu être séparés par chromatographie différentielle (Cumings 1957) en : cérébrosides, gangliosides et sulfatides. Et Jatzkewitz (1958) a retrouvé ces sulfatides en excès dans la substance blanche de malades décédés de Leucodystrophies Métachromatiques.

Cette élévation des sulfatides n'est pas isolée dans la Leucodystrophie Métachromatique. Elle s'accompagne d'une réduction des lipides myéliniques : cholestérol, cérébrosides neutres et sphingomyéline.

c) - Des études biochimiques multiples tant chez le sujet normal que chez le malade atteint d'affection démyélinisante ont permis de comparer la

composition de la substance blanche et de la substance grise. Il n'est pas surprenant d'ailleurs que des tissus contenant peu voire pas de fibres myélinisées différent chimiquement des régions qui en sont largement pourvus.

Il apparait que la substance blanche contient plus de plasmalogène, sphingomyéline, cérébroside, cholestérol, protéolipides et résidus organo phosphorés que la substance grise.

d) - Si la structure chimique du cerveau apparait stable à l'âge adulte, elle est soumise à variation lors du développement.

. Brante, Edgar, Survitz et Davidson sur le rat.
. Folch et Uzman sur la souris
. Korey, Radin sur le rat.
. Tingey et Cumings chez l'homme

ont pu le démontrer affirmativement.

La composition chimique du cerveau d'animaux immatures se modifie jusqu'à ce que la myélinisation soit totale.

Batke et Comatze ont chez le rat trouvé une élévation des sulfatides cérébraux avec l'âge. Ils pensent que des valeurs de sulfatides cérébreux inférieurs à la moyenne chez le jeune animal reflétant

l'immaturité chimique de la myéline et qu'une réduction à un âge avancé témoigne d'un catabolisme myélinique prépondérant.

Cumings (1958) a pu montrer qu'il en était de même pour bien des composants lipidiques du cerveau : sphingomyéline, cérébroside, cholestérol, protéolipides. Comme matériel d'étude il utilise des cerveaux de foetus, d'enfants prématurés, d'enfants morts juste après la naissance et d'enfants de douze ans. Il y a une augmentation régulière des composants lipidiques avec l'âge. A douze ans les résultats sont identiques à ceux de l'adulte.

Le système nerveux complète donc au cours de son développement son capital lipidique.

II - Les études dynamiques.

Rendues possible par l'emploi de corps radio-actifs ont confirmé les données biochimiques et cliniques.

a) - Il est fort probable que la myélinisation est un très pâle reflet de la maturation post-natale des fonctions cérébrales.

Le développement de l'histo-enzymologie nous donne une idée de sa complexité.

- On a pu montrer que les parties du cerveau phylogénétiquement les plus anciennes étaient les mieux pourvues en enzymes.

- Que le comportement d'animaux étudiés au laboratoire était en relation directe avec l'activité de Succino-déshydrogénase, acétylcholinestérase et mono-amino-oxydase (Mme Farkas 1965).

- Que la synthèse des constituants de la gaine de myéline entraine dans la glie une activité intense des estérases carboxyliques, succino-deshydrogénases et D.P.N. diaphorase.

Sans vouloir trop entrer dans les détails de ce chapître actuellement en plein essor, on pourrait se demander ce que signifie la sulfatidurie physiologique rencontrée chez le tout petit. Son mécanisme est-il le même que celui rencontré dans les maladies par trouble de la myélinoformation ou dans les maladies démyélinisantes.

Folch établissant un parallélisme entre le phénomène morphologique de la coloration noire de la substance blanche par l'hématoxyline férrique et la composition chimique de la substance blanche, a remarqué que la myéline changeait de couleur quand sa teneur en cérébrosides augmentait. Il a donc ainsi démontré sa transformation chimique. Mais on ne sait rien encore

des Arylsulfatases. Apparaissent-elles de façon retardée chez le sujet normal et pas du tout chez le malade ? Ou bien sont-elles en rapport direct avec la myélinisation ? Ce point n'a pas encore été précisé. (Mais il est vraisemblable que la corrélation entre la Myélinogénèse et l'apparition des sulfatases sera difficile à établir, car le déficit en Arylsulfatase dans la Leucodystrophie Métachromatique n'est pas cantonnée à l'oligoglie, il est généralisé). Austin a pu montrer cependant chez un prématuré de sept mois et demi la présence de A S A - A.

L'existence d'une sulfatidurie anormale au cours d'encéphalopathies a été parfaitement établie.

- Hagberg (1961) trouve une sulfatidurie appréciable dans :

. une encéphalomyélite post-vaccinale.
. une encéphalite subaigüe progressive.
. dans des maladies dégénératives du système nerveux central.

- Helfant (1962) examine 374 cas : enfants et adultes ayant un Q.I. inférieur à 50.

Dans 32 cas, il trouve une forte sulfatidurie. Il n'y avait aucun cas de sulfatidose.

- Kamoshita trouve des résultats analogues au point de n'accorder qu'une valeur limitée à cet examen pour poser le diagnostic de sulfatidose.

Le mécanisme de cette sulfatidurie est totalement inconnu. Il n'est pas impossible qu'elle soit occasionnée par un blocage de l'activité enzymatique de l'Arylsulfatase par des agents divers ou par la seule destruction de l'oligodendroglie par des phénomènes non spécifiques.

b) - Les études expérimentales faites sur l'animal ont permis d'établir le turnover des lipides du système nerveux (Davidson) :

- les uns, sont localisés dans la substance blanche cérébrale, la moëlle, les nerfs périphériques. Ils sont inertes, en dehors de la période de croissance.

- les autres localisés largement dans la substance grise du cerveau participent au turnover modéré.

Il est vraisemblable que cette division est trop absolue et ne correspond pas à la réalité. Cependant O' Brien (1965) a montré que la Myéline est de toutes "les membranes" la plus stable et que cette stabilité était liée à des acides gras à longue chaine les sphingolipides. Or dans la Leucodystrophie Métachromatique, le Niemann Pick, le trouble porte justement sur les sphingolipides. Ce qui expliquerait les modifications du turnover lipidique, le défaut de myélinisation ou la formation de Myéline instable.

CLASSIFICATION DES LIPIDES DANS LE SYSTEME NERVEUX

a) - phosphatides (phospholipides)

- glycérophosphatides
- inositol phosphatides
- sphingomyéline (phosphosphingéoside) --

b) - glycolipides

- cérébrosides (glycosphingosides — sphingo-
- cérébrosides sulfate ester — lipides
- mucolipides : gangliosides --

c) - lipides non saponifiables

- stérol
- hydrocarbures

d) - graisses neutres (triglycérides)

e) - lipides liés aux protéines

- protéolipides
- phosphatidopeptides
- lipoprotéines

(d'après Elliott - 1963).

Il semble donc que chez le sujet normal l'apparition des sulfates lipidiques myéliniques et la distribution des sulfatides dans le cerveau font penser :

1° - Que le maximum de dépôts de sulfatides se fait lors de la myélinisation.

2° - et qu'après il n'existe qu'un petit turnover des lipides cérébraux qui diminue avec l'âge.

III - Apports histo-pathologiques de la Leucodystrophie Métachromatique à la compréhension de la myélinodestruction.

a) - Les constatations histologiques de Scholz de Greenfield et de bien d'autres ont fait émettre des opinions variés sur la pathogénie de la démyélinisation. Mais elles ont eu le mérite de poser le problème.

Normalement lors des destructions du système nerveux, la microglie prolifère, charge les débris et les évacue dans les espaces vasculaires. Ces substances prennent des affinités tinctoriales différentes et en 30 à 48 heures, les débris myéliniques qui sont jaunes ou roses au Scharlach ou Soudan deviennent rouges-vifs : stade soudanophiles.

Dans la Leucodystrophie Métachromatique les produits de désintégration myélinique ne sont pas transformés en lipides, ils prennent avec le Scharlach

et le soudan un teint jaune caractéristique des substances prélipoïdes. Ces prélipoïdes ne correspondent pas à un stade de désintégration myélinique intermédiaire ni à un métabolisme de mauvaise qualité. Il s'agit seulement de sulfatides en excès mais le point particulier c'est la disparition ou la raréfaction de l'oligodendroglie. Ce point permet de penser :

- que l'oligodendroglie a un rôle d'entretien de la myéline.
- que la microglie est chargée d'évacuer les substances de déchets ou en excès.
- que la macroglie réagit à cet état de fait par une réaction fibrillaire.

IV - L'apport de la micro électronique.

Amène bien des données à la compréhension de la myélogénèse.

La participation des cellules de Schwann au processus de myélinisation périphérique (Speidel 1933) et à son entretient a été contreversé et jusqu'à ces dernières années, on admettait que l'axone contribuait en premier au développement de la myéline.

Des études faites sur le nerf de cobaye nt d'ailleurs pu confirmer la théorie de Geren (1954) sur l'organisation lamellaire des dépôts myéliniques sur le mesaxone de la gaine de Schwann entouré en spirale autour de l'axone.

H. de F. Webster (1962) au micro électronique a pu établir sur un nerf périphérique d'une Leucodystrophie Métachromatique les caractéristiques d'une rémyélinisation normale dans les cellules de Schwann par ailleurs surchargées en sulfatides.

de Robertis reposait à cette occasion le problème de savoir s'il y avait analogie entre la myélinisation centrale et périphérique.

Aurebeck (1964) à propos de la Leucodystrophie Métachromatique, pense que l'analogie entre l'oligodendroglie et la cellule de Schwann est frappante. Toutes deux contiennent des corps métachromatiques et au noeud de Ranvier, la myélin_formation s'établit comme dans les oligodendrocytes. Il pense de plus pouvoir affirmer le rôle des mitochondries dans la production des inclusions et soupçonne que l'instabilité des cellules de Schwann et de l'oligodendroglie au maintien de la myéline normal peut être dû à un défaut direct des mitochondries. L'arylsulfatase semble être un enzyme lysosomial.

Ainsi la micro électronique permet de conclure formellement à la similitude entre les cellules de Schwann et l'oligodendroglie.

V - Le dernier apport de la Leucodystrophie Métachromatique à l'édification de l'histoire de la myéline est d'ordre électrologique.

C'est le premier exemple connu d'une maladie dans lequel la démyélinisation segmentaire avec axone intact est associée à une réduction de la conduction nerveuse et en dépit du ralentissement marqué de conduction l'amplitude du potentiel d'action musculaire est normal ou légèrement réduit. Ce résultat est à rapprocher de celui qui a été observé sur les nerfs démyélinisés expérimentalement (diphtérie nerveuse expérimentale de Mc Donald (1962) - experimental allergic de Cragg et Thomas (1964).

Thomas et Lambert (1960) ont étudié la vitesse de conduction dans les nerfs moteurs d'enfants prématurés de un mois. Pour le nerf cubital, ils ont trouvé une valeur de 18-22 m/s, ceci permettrait de suggérer que la lenteur de la vitesse de conduction chez des patients ayant une Leucodystrophie Métachromatique est dûe au défaut de la maturation normale

des fibres nerveuses. Les études de Fullerton (1964) ont permis de plus de constater que la conduction se ralentit avec les progrès de la maladie.

Tout ceci parait logique et les études de la vitesse de conduction sur les nerfs moteurs permettent de suivre la myélinisation. Les électrophysiologistes ont depuis longtemps classé les fibres nerveuses selon la vitesse avec laquelle elles conduisent l'influx nerveux or, cette vitesse nous le savons dépend du diamètre de l'axone mais aussi de son degré de myélinisation. Si l'on admet la conduction saltatoire de l'influx nerveux tout au long du nerf on n'a aucune peine à comprendre ce qui se passe dans la Leucodystrophie Métachromatique.

Conclusion

Nous pensons donc que les recherches effectuées sur la Leucodystrophie Métachromatique apportent une contribution à l'étude de la myéline.

Car les études biochimiques ont permis de déceler les sulfatides constituant normal lipidique.

Car les études dynamiques faites avec le ^{35}S, radical soufré lié aux sulfatides a permis de se

faire une idée du turnover des lipides aux divers âges de la vie.

Car l'étude anatomique de la démyélinisation et du produit de surcharge a permis de confirmer les rapports existants entre l'oligodendroglie et les cellules de Schwann de même qu'entre axone et glie.

Enfin les données électrologiques confirment celles des électrophysiologistes sur le système nerveux.

Mais il semble peut-être que sa plus grande importance soit d'avoir permis de démontrer le premier trouble portant sur le versant catabolique de la myéline et de suggérer qu'il était d'ordre enzymatique. Oligodendroglie et cellules de Schwann apparaissent comme les responsables non seulement de la Myélinogénèse mais encore du maintien de la myéline normale.

CONCLUSION

Nous avons étudié douze observations de Leucodystrophies Métachromatiques dans le service du Professeur Thiéffry à la clinique médicale de Pédiâtrie et de Puériculture (Faculté de Médecine de Paris) ; Il s'agissait d'enfants qui présentaient des formes infantiles précoces et des formes infantiles tardives (maladie de Scholz-Greenfield).

Parmi ces douze observations nous avons trouvé cinq cas familiaux se répartissant en deux familles, ce qui nous a permis d'envisager le mode de transmission génétique de la maladie. L'âge de début des troubles, l'apparente bonne santé des parents, la non influence du sexe et du rang dans la fratrie ne s'opposent pas à la thèse habituellement soutenue d'hérédité récessive autosomique.

La confrontation de nos cas sporadiques et familiaux avec ceux de la littérature nous a permis d'opposer les tableaux cliniques qui prennent selon l'âge des aspects variés.

La forme infantile a plus particulièrement retenu notre attention car c'est un âge de prédilection.

Le mode de début est tout à fait évocateur, il coïncide avec l'apparition de la marche.

La regression motrice procède par étapes, atteignant successivement la position debout, assise, puis le port de la tête. La régression psychique est tardive.

Les manifestations convulsives et les signes d'atrophie optique accompagnent la quadriparésie terminale.

Les moyens d'affirmer le diagnostic ont été discutés car c'est la seule de toutes les Leucodystrophies dont le diagnostic puisse être posé du vivant du malade.

On peut trouver des corps métachromatiques dans presque tous les viscères de l'organisme et sur biopsie d'un nerf périphérique.

Nous avons rejeté les examens d'urines proposés initialement par Austin, la présence de corps métachromatiques urinaires est trop inconstante. Quant à l'étude de la sulfatidurie, pour en tirer un résultat valable il faut le faire hors de la période où elle est physiologique, de façon quantitative et qualitative.

L'une de nos observations (n° 12) nous a permis de confirmer que le dépôt de lipides métachromatiques dans les viscères n'entravait pas leur fonctionnement. La vésicule biliaire échappe à cette règle

cependant puisque constamment elle est trouvée exclue à la cholangiographie.

Très succinctement nous avons confronté les découvertes anatomo-pathologiques de trois de nos observations avec celles de la littérature. Elles permettent d'établir définitivement quelles sont les lésions de la maladie.

La démyélinisation est diffuse et symétrique, elle atteint le système nerveux central et périphérique.

Cette démyélinisation s'accompagne d'une accumulation de produits fortement métachromatiques.

Une gliose fibrillaire est fréquemment rencontrée alors que l'oligodendroglie est raréfiée.

Le produit de surcharge est retrouvé dans les neurones, les nerfs périphériques et les viscères.

Cette accumulation viscérale de ce produit de surcharge a fait considérer la Leucodystrophie comme une neuro-lipidose. Les données biochimiques ne peuvent que confirmer cela. Ce corps métachromatique : c'est un sulfatide.

Il a été possible de montrer que ce trouble était dû à une carence en Arylsulfatase A.

C'est un enzyme hydrolytique qui libère l'acide sulfurique de l'ester sulfate de cérébroside selon la réaction :

$$R\text{-}O\text{-}SO_3H + H_2O \text{ -- } R\text{-}OH + H_2SO_4$$

Cette maladie apparait donc bien comme une dyslipoïdose. Le blocage enzymatique empêche le catabolisme normal de la myéline et entraîne le stockage du produit non dégradé.

Nous avons ensuite posé le diagnostic différentiel de cette lipidose à sulfatides sur le plan clinique car les formes de début revêtent volontiers un aspect trompeur. Quant aux aspects rencontrés dans les formes évoluées, ils nous ont permis d'évoquer à leurs propos les Leucoencéphalopathies et les lipidoses observées au premier âge. Elles n'ont en effet rien de bien particulier : c'est un état de décérébration aspécifique.

Dans la dernière partie de notre travail, nous nous sommes efforcés de montrer comment, au même titre que les autres dystrophies myéliniques, la Leucodystrophie Métachromatique apporte sa contribution à la connaissance biologique et pathologique de la myélinogénèse.

1 - ABRAHAM (K) et LAMPERT (B). - 19[illegible].

Intraneuronal lipid deposits in Metachromatic Leukodystrophy. Histochemical and topographic observations.
Neurology : 13, (6), pp : 586-594.

2 - ADAMS (R) and KUBIK (C). - 1952.

The morbid anatomy of the demyelinative disease.
Amer. J. Med., 12, (4), pp : 510-546.

3 - ALBE-FESSARD (Mme) - 1964.

Cours d'électrophysiologie.
D.E.S. de psychophysiologie.
Faculté des Sciences - Paris.

4 - ALLEN (R.J.), McCOUSER (J.J.), TWINTELOTTE (. .) - 1961.

Metachromatic Leukodystrophy clinical, histochemical and cerebral spinal fluid abnormalities.
Amer. J. dis. child., 102, pp : 703-714.

5 - ALLEN (M). - 1964.

Progressive paralytic dementias of childhood.
Pediatric Neurology, Harper et Row, publ., pp : 258-269.

6 - Annual meeting atlantic city. June 16, 1957.

Metachromatic Leukodystrophy in children.

7 - [illegible]c ALPERS (B), [illegible]STEIN (H.E.), [illegible]SON (Ch.E.). - 1955.

Multiple sclerosis.
E et S. Livingstone. L.T.D. - Edinburgh and London - 304 p. 1 vol.

8 - ANDERMANN (F), FAUCETT (J), OLEN (H). - 1954.

The role of rectal biopsy in neuropathological diagnosis.
Trans. Amer. neurol. Ass., pp : 40-44.

9 - ARIMA (M), FUKUYAMA (Y), NAGAHATA ( ), OKADA (R). - 1960.

E.E.G. studies on heredodegenerative disorders of C.N.S. in children.
Brain and Nerve, 12, p : 440.

10 - ARVY (L). - 1965.

Les phosphatases du tissu nerveux.
Biol. méd. (Paris), LIV, (6), pp : 539-644.

11 - AUREBECK (G), OSTERBERG (A), BLAU (L.), SIGU (S). - 1964.

Electron microscopic observations on Metachromatic Leukodystrophy.
Arch. Neurol., (Chic.), 2, pp : 273-288.

12 - AUSTIN (J.H.). - 1957.

The Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. Diagnosis in five cases during life by microscopic examination and by spot test of urine sediment.
VI ème congrés Int., de Neurologie - Bruxelles - Juillet.

13 - AUSTIN (J.H.). - 1957.

Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis.
I - Diagnosis during life by urine sediment examination.
Neurology : 7 (6), pp : 415-426.

14 - AUSTIN (J.H.). - 1960.

Metachromatic form of diffuse sclerosis.
II - Diagnosis during life by isolation of metachromatic lipids from urine.
Neurology : 7, pp : 716

15 - AUSTIN (J.H.). - 1959.

Metachromatic sulfatides in cerebral white matter and kidney.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.), 100, (2), pp : 361-364.

16 - AUSTIN (J. .). - 1960.

Metachromatic form of diffuse sclerosis.
III - Significance of sulfatide and other lipid abnormalities in white matter and kidney.
Neurology : 10, pp : 470.

17 - AUSTIN (J.H.). - 1960.

Experimental histopathological studies in Metachromatic Leucoencephalopathy.
J. Neuropath., 19, pp : 178.

18 - AUSTIN (J.H.). - 1961.

Histochemical and biochemical studies in diffuse cerebral sclerosis.
(Metachromatic and globoid body forms)
IV - International congress of Neuropathology (München 1961) - vol. 1, pp : 35-42.

19 - AUSTIN (J.H.) - 1963.

Recent study in the Metachromatic and globoïd body forms of diffuse sclerosis.
Brains lipids and lipoproteins and the Leucodystrophics.
Folch ed - Elsevier (Amst.).

20 - AUSTIN (J.H.) - 1965.

Recent enzyme studies during life and post-mortem in Metachromatic Leucodystrophie and globoïd Leucodystrophic.
V International congress of Neuropathology proceedings - vol.1 p : 91 - (Zurich 1965).

21 - AUSTIN (J.H.) - Mc AFEE (D), ARMSTRONG (D). - 1965.

Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis.
IV - Low. Sulfatase activity in the urine of nine living patients with M.L.D.
Arch. Neurol. (Chic.), 1, pp : 447-455.

22 - AUSTIN (J.H.), Mc AFEE (D), ARMSTRONG (D). - 1964.

Abnormal sulphatase activities in two human diseases.
Biochem. J., 93, 15 c.

23 - AUSTIN (J.H.), Mc AFEE (D), ARMSTRONG (D). - 1964.

Low sulfatase activities in Metachromatic Leukodystrophy.
Trans. Amer. neurol., Ass., 89, pp : 147-151.

24 - AUSTIN (J.H.) et BISCHEL (M). - 1961.

A histochemical method for sulfatases activity in hemic cells and organ imprints.
Blood, 17, (2), pp : 216-224.

25 - AUSTREGESILC, GALLOTI et ARY BORGES. - 1930.

Lencoencéphalite diffuse.
Rev. neurol., 1, pp : 1-25.

26 - BARGETON (E). -

The Metachromatic form of Leucodystrophy and its relationship to lipidosis and demyelination in other metabolic discorders.
Proc. of N. Cong. Rome 1961 in Brain lipids, lipoproteins and the leucodystrophies. - 1963 - pp : 90 - 103.

27 - BARGETON (E), LYON (G), RIBIERRE (M), JOSEPH (R). - 1962.

Leucodystrophie sondanophile congénitale. Observation anatomo clinique.
Arch. francaise Pediat., 19, pp : 495-509.

28 - BARGETON-PARLAS (E), PEARCE (A.G.E.). - 1965.

Aspects histo-enzymologiques de la maturation du système nerveux.
J. Neurol. Sc., 2, pp : 313-330.

29 - BARRAINE (P). - 1965.

Les polyradiculonévrites avec dissociation albumino cytologique, autres que le syndrome de Guillain-Barré. Thèse dact., Paris - 197 pages.

30 - BAUM (H), DODGSON (K.S.), SPENCER (B). - 1959.

The assay of arylsulphatases A and B in human urine.
Clinica Chemica Acta : pp 453-455.

31 - BERARD-BADIER (M), PAILLARD (J.E.), GASTAUT (H) et EDGAR G.W.F.). - 1958.

Essai sur la signification des démyélinisations dans l'Idiotie Amaurotique infantile.
Pschiat. et Neurol. (Basel) : 135, (1-2), pp : 50-93.

32 - BERGER (B). - 1964.

Contribution à l'étude des Leucodystrophies sondano-philes.
Thèse. Paris.

33 - BERTRAND (I). - 1923.

Les processus de désintégration nerveuse.
1 vol., 209 p. Paris, Masson éd.

34 - BERTRAND (I). - 1930.

Techniques histologiques de neuropathologie.
1 vol., 375 p. Masson éd., Paris.

35 - BERTRAND (I), VAN BOGAERT (L). - 1934.

Etudes généalogiques, cliniques et histo-pathologiques sur la forme infantile de l'Idiotie Amaurotique familiale. (Warren - Tay - Sachs).
Encephale : 29, pp : 505-560.

36 - BERTRAND (I), THIEFFRY (S), BARGETON (E). - 1954.

Leucodystrophie familiale et détermination splénohépatique caractérisant un trouble général du métabolisme.
Rev. Neurol., 91, (3), pp : 161-174.

37 - BIELCHOWSKY (M), HENNEBERG (R). - 1928.

Uber familiäre diffuse sklerose Leucodystrophia cerebri progressiva hereditaria.
J. Psychol. Neurol., (Lpz) : 36, pp : 131-181.

38 - BIGNAMI (A) et ZAPPELLA (M). - 1963.

Le Leucodistrofie
Acta Paediat., Lat., XVI, (2), pp : 123-126.

39 - BIRD (A). - 1948.

The lipidoses and the central nervous system.
Brain : 71, (1), pp : 434-449.

40 - BLACK (J.W.) and CUMINGS (J.N.). - 1961.

Infantile Metachromatic Leucodystrophy.
J. neurol. Neurosurg. Psychiat., 24, pp : 233.

41 - BLACKWOOD (W). - 1957.

The histological classification of diffuse demyelinating cerebral sclerosis.
in "Cerebral lipidoses" - Symposium - Cumings J.N. ed., Ch. C. Thomas - Springfiel - pp : 1-10.

42 - BLACKWOOD (W), CUMINGS (J.N.). - 1954.

A histological and chemical study of three cases of diffuse cerebral sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 17, pp : 33-49.

43 - BLACKWOOD (W) and CUMINGS (J.N.). - 1959.

Diagnostic cortical biopsy a histological and chemical study.
Lancet : II, pp : 23

44 - BLACKWOOD (W), CORSELLIS and SCHOLBRILLE -1964.

Atlas of Neuropathologie. Livingston L.T.D. (Edinburgh and London). pp : 86.

45 - BODIAN (M) and LAKE (B). - 1963.

Rectal biopsy in neurological disease.
Lancet : II, (7306), pp : 520.

46 - BODIAN (M) and LAKE (B.D.). - 1963.

The rectal approach to neuropathology.
Brit. J. Surg., (5039), pp : 702-714.

47 - VAN BOGAERT (L). - 1947.

La méthode histopathologique et les problèmes des maladies de la substance blanche.
J. belg., Neurol. Psychiat., 47, (2), pp : 82-110.

48 - VAN BOGAERT (L). - 1964.

Leucodistrofias y lipidosis.
La Prensa Medica Argentina - Numero del cincuentenario. 1914-1964. pp : 198-202.

49 - VAN BOGAERT (L). - 1964.

Les lésions du système optique prégéniculé dans les Leucodystrophies ortho et métachromatiques.
Arch. Psychiat. Nervenkr., 206, (2), pp : 249-259.

50 - VAN BOGAERT (L), et BERTRAND (I). - 1933.

Les Leucodystrophies progressives familiales.
Rev. Neurol., 2, pp : 249-286.

51 - VAN BOGAERT (L) et DEWULF (A). - 1939.

Diffuse progressive leukodystrophy in the adult with production of metachromatic degenerative products.
Arch. Neurol., 42, (6), pp : 1083-1097.

52 - VAN BOGAERT (L) et NYSSEN (R). - 1936.

Le type tardif de la Leucodystrophie progressive familiale.
Rev. Neurol., 65, pp : 21-45.

53 - VAN BOGAERT (L) and SCHOLZ (W). - 1932.

Klinischer, genealogischer und pathologisch-anatomischer beitrag zur kenntnis der familiären diffusen sklerose (familiäre juvenile Leukodystr Familie Ros)
Z. ges. Neurol. Psychiatr., 141, pp : 510-541.

54 - B[illegible] (E) and [illegible] ([illegible]). - 196[illegible].

Uber eine unter dem bild des apallischen syndroms verlaufende heredodegenerative erkrankung (alkoholstabile metachromatische leukodystrophie).
Psychiat. et Neurol., (Basel), 144, (5) pp : 295-317.

55 - BRANDER (A). - 1965.

Leucoencephalopathy in Mink.
Acta Vet. Scandinavica, 6, pp : 41-51.

56 - BRANDTS (G). - 1949.

Studies on lipids in the nervous system.
Acta psychol. Scand., 18, (sup. 63).

57 - BRANDBERG (C) and SJOVALL (E). - 1940.

Zur kenntnis der diffusen hirnsklerose (ein fall von familiären, spätinfantilem typus).
Z. ges. Neurol. Psychiat., 170, pp : 131.

58 - BRANTE (G).

Chemical pathology in gargoylism.
in "Cerebral lipidoses". J.N. Cumings, pp : 164-185.

59 - BRUSA (A). - 1952.

Su un caso di malattia tipo schilder.
Minerva pediat., (19) pp : 713-722.

60 - BUNGE (R.G.), BUNGE (R.P.) and PAPPAS (G.D.). - 1962.

Electron microscopic demonstration of connections between glia and myelin sheats in the developing central nervous system.
J. cell. biol., 12, pp : 448.

61 - BYERS (R.K.) et TAFT (L.T.). - 1957.

Chronic multiple peripheral neuropathy in childhood
Pediatrics, 20, (3), pp : 515-537.

62 - CANAVAN (M.M.). - 1931.

Schilder's encephalitis periaxialis diffusa.
Arch. Neurol. Psychiat., 25, pp : 299-308.

63 - CANELAS (H.M.), IRIYA (K), ESCALANTE (O.D.) et de JORGE (F.B.). - 1964.

The diagnosis of metachromatic leucodystrophy during life. Metachromatic lipids in saliva and C.S.F sediments and in the parotid glands.
Arch. Neuro-psiquiat., 22, (2), pp : 122-128.

64 - CANELAS (H.M.), IRIYA (K), ESCALANTE (O.D.) et de JORGE (F.B.). - 1963.

Leucodistrofia Metachromatica, estudio clinico-laboratial de cinco casos na mesma familia.
Rev. paul. med., 63, (6), pp : 355-376.

65 - CARTER (H.R.). - 1946.

Multiple sclerosis in childhood.
Amer. J. dis. child., 71, pp : 138-149.

66 - CHRISTENSEN (E), KOLOUCH (J.C.), NOCHI (S). - 1951.

A comparative study of 16 cases of diffuse sclerosis with special reference to the histopathological findings.
Acta Neurol. Scand., 27, (fasc.3), pp : 163-207.

67 - COGAN (D.G.), KUWABARA (J), RICHARDSON (E.P.) et LYON (G). 1958.

Histochemistry of the eye in Metachromatic Leucoencephalopathy.
A.M.A. Arch. Ophtal., 60, (3), pp : 397-402.

68 - COLIN (J), POLONOWSKI (C). - 1963.

Les Sulfatides.
in "Explorations biologiques en Pédiâtrie". 1 vol., Expansion éd., Paris pp : 192-194 et pp : 204-205.

69 - COLLIER (J) and GREENFIELD (J.G.). - 1924.

The encephalitis periaxialis of schilder a clinical and pathological study with an account of two cases ones of which was diagnosed during life.
Brain, 47, pp : 489-519.

70 - COURTOIS (J.E.) et PERLES (F). - 1960.

Précis de chimie biologique.
Paris, 620 p., Masson éd.

71 - CRAGG (B.G.) and THOMAS (P.K.). - 1964.

Changes in nerve conduction in experimental allergic neuritis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 27, (1), pp : 106-115.

72 - CUMINGS (J.N.). - 1953.

The cerebral lipids in disseminated sclerosis and Amaurotic family idiocy.
Brain, 76, pp : 551

73 - CUMINGS (J.N.). - 1960.

Abnormalities of lipid chemistry in cerebral lipidoses and demyelinating conditions.
in"Modern Scientific aspects of neurology.
J.N. Cumings éd. London - 1960 - pp : 330-354.

74 - CUMINGS (J.N.), GOOLDEN (F), WOODARD (E.M.), CURSON (G). 1958

Lipids in the brains of infants and children.
J. Neurochem., 2, pp : 289-294.

75 - CURTIUS (F). - 1930.

Familiäre diffuse sklerose und familiäre spastische spinalparalyse in einer sippe.
Z. ges. Neurol. Psychiat., 126, pp : 209-227.

76 - DAVISON (A.N.) et GREGSON (N.A.). - 1962.

The physiological role of cerebron sulphuric acid (Sulphatide) in the Brain.
Biochem., J., 85, pp : 558-567.

77 - DEJERINE (J). - 1886.

L'hérédité dans les maladies du système nerveux.
1 vol., Paris.

78 - DIESEL (P.B.). - 1954.

Histochemische untersuchungen an primären lipoïdosen : Amaurotische idiotie, gargoylismus, Niemann Picksche, Krankheit, Gauchersche Krankheit mit besonderer Berücksichtigung des zentral nervensystems.
Virchow's Arch. path. Anat., 326, pp : 89-118.

79 - DIESEL (P.B.). - 1957.

Histochemical investigations of degenerative diffuse sclerosis.
in "Van Bogaert (L) et Cumings (J.N.). Cerebral lipidosis". Oxford - Blackwell. pp : 52-67.

80 - DIESEL (P.B.). - 1960.

Leucodystrophy of the Scholz Bielschowsky and Henneberg type.
in "Lipidoses of the C.N.S.".
Modern scientific aspects of neurology. ed. Cumings (J.N.) - 1960, 1 vol., 360 p. (London).

81 - DIESEL (P.B.), and RICHARDSON (E.P.). - 1957.

Histochemical and Neuropathological studies in Leucodystrophy.
J. Neuropath., exp., Neurol., 16, pp : 130-132.

82 - DODGSON (K.S.) et SPENCER (B). - 1962.

Assay of sulfatases.
Meth. biochem. anal., IV.

83 - DYCK (P.J.), CUMINGS (J.N.), OLSZEWSKI (J). - 1960.

Sudanophilic Leukodystrophy with increased hexosamine content.
Neurology, 10, (8), pp : 765-771.

84 - EDGAR (G.W.F.). - 1957.

Leucodystrophy as an "Inborn metabolic error" comparable to lipidosis in cerebral lipidoses, ed. by J.N. Cumings - Oxford - Blackwell publ., pp : 186-193.

85 - EDGAR (G.W.F.). - 1956.

Morphological and chemical considerations concerning familial Leuco-Dystrophia and its possible relation to lipidosis.
Folia pschiat. neerl., pp : 59-33.

86 - EDGAR (G.W.F.). - 1961.

Neurochemical aspects of Leucodystrophy.
Pschiat. Neurol. Neurochir., (Amst), 64, pp : 28-36.

87 - EDGAR (G.W.F.). - 1965.

Anatomo-chemical research in demyelinating conditions and inborn errors of metabolism.
V th. International congress of neuropathology (Zurich 1965) p : 78.

88 - EDGAR (G.W.F.). - 1955.

Approche biochimique des lipidoses et des Leucodystrophies.
Rev. Neurol., 92, (4), pp : 277-284.

89 - EDGAR (G.W.F.). - 1957.

Neurochemistry of the demyelinating diseases.
VI éme congrés International de Neurologie. Bruxelles. (Juillet).

90 - EDGAR (G.W.F.). - 1955.

Myelination studied by quantitative determination of myelin lipids with reference to the problem of demyelinisation.
Thèse, 1 vol., 123 p. Drukkerg édit., Utrecht.

91 - EDGAR (G.W.F.). - 1956.

The investigations of demyelination diseases and quantitative determination of myelin lipids.
Zschr. Psychiat., 131, pp : 274-309.

92 - EDGAR (G.W.F.). - 1962.

Pathochimie des Lipidoses.
Livre Jubilaire du Dr L. Van Bogaert, pp : 253-270.

93 - EINARSON (L). - 1950.

On diffuse Brain sclerosis and its histopathogenetic relationship especially to Amaurotic Idiocy.
Report on the eleventh congress of Scandinavian Neurologists in Copenhagen.
Acta psychiat., scand., (sup. 74), pp : 180-184.

94 - EINARSON (L) und NEEL (A). - 1938.

Peitrag zur kenntnis sklerosierender entmarkungsprozesse im gehirn, mit besonderer Berücksichtigung der diffusen sklerose.
Acta Jutlandica, 10, (2), pp : 1-160.

95 - EINARSON (L) und NEEL (A.V.). - 1940.

Notes on diffuse sclerosis, diffuse gliomatosis and diffuse glioblastomatosis of the Brain. With a report of two cases.
Acta Jutlandica, 12, (3), pp : 1-55.

96 - EINARSON (L) und NEEL (A.V.). - 1942.

Contribution of the study of diffuse brain sclerosis with a comprehensive review of the problem in general and a report of two cases.
Acta Jutlandica, 14, (2), pp : 1-131.

97 - EINARSON (L) und NEEL (A.V.). - 1944.

On the problem of diffuse brain sclerosis with special reference to the familial forms.
Acta Jutlandica, 16, (1).

98 - ELLIOTT (K.A.C.), PAGE (I.H.). - 1963.

Neurochemistry.
1 vol. Charles C. Thomas publ.

99 - ESCALANTE (C.D.), AMAREL (A.D.), CANELAS (H.M.). -

Metachromatic Leucodystrophy : study of the free amino-acids in Blood-urine-saliva and C.S.F.
Arch. Neuro. psiquiat., 64, (22), pp : 195-204.

100 - ETTINGER (A). - 1965.

Adult form of Leucodystrophy of type Scholz, Bielschowsky, Henneberg with Metachromatic breakdown products, in a 55 year eld male.
Psychiat. et Neurol., 149, (4).

101 - FARBER (S), VAWTER (G.F.). - 1963.

Clinical pathological conference. Diagnosis : Leucodystrophic Metachromatic.
The children's hospital medical center (Boston).
J. Pediat., 63, pp : 166-173.

102 - FEIGIN (I). - 1954.

Diffuse cerebral sclerosis.
(Metachromatic Leukoencephalopathy).
Amer. J. Path., 30, p : 715.

103 - FERRARO (A). - 1927.

A familiar form of encephalitis periaxialis diffusa.
J. nerv. ment. Dis., 66, (2), pp : 329-354.
J. nerv. ment. Dis., 66, (2), pp : 479-498.
J. nerv. ment. Dis., 66, (3), pp : 616-620.

104 - FINEAN (J.B.). - 1957.

The molecular organisation of nerve myelin.
Acta neurol. belg., I, pp : 462-471.

105 - FINEAN (J.B.). - 1958.

X-Ray diffraction studies of the myelin sheath in peripheral and central nerve fibers.
Exp. Cell. Res., pp : 5-18.

106 - FINEAN (J.B.). - 1961.

The molecular structure of myelin.
Wld Neurol., 2, (6), pp : 466-478.

107 - FINEAN (J.B.), HAWTHORNE (J) and PATTERSON (J). - 1957.

Structural and chemical differences between optic and sciatic nerve myelins.
J. Neurochem., 1, pp : 256.

108 - FINEAN (J.B.) and ROBERTSON (J). - 1958.

Lipids and the structure of myelin.
Brit. med. Bull., 14, (3), pp : 267.

109 - FINEAN (J.B.), SJOSTRAND (F.S.) and STEINMANN (E). - 1953.

Submicroscopic organisation of some layered lipoprotein structure.
Exp. Cell. Res., 5, pp : 557-559.

110 - FORD (F.R.). - 1966.

Disorders of lipid metabolism (pp : 805-929).
in "Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence". 1 vol., 1327 p.

111 - FRANCESCHETTI (A), FRANCOIS (J), BABEL (J). - 1963.

Les hérédo-dégénérescences chorio-rétiniennes.
2 vol., Paris 991 p.

112 - FRANK (J). - 1948.

Diffuse erkrankung der hemispharenmarklage und allgemeinerkrankung der myelinhaltigen strukturen des zentralnervensystems.
Arch. Psychiat. Nervenkr., 179, pp : 146-157.

113 - FULLERTON (P.H.). - 1964.

Peripheral nerve conduction in metachromatic Leucodystrophy. (Sulfatid lipidosis).
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., 27, (2), pp : 100-105.

114 - GAGNON (J), LEBLANC (.). - 1959.

Sclérose cérébrale diffuse avec mélanodermie et atrophie surrénale.
Un. méd. Can., 88, (4), pp : 392-411.

115 - GARDNER (W.G.), TOLAN (J). - 1965.

Biopsy of the dental pulp in the diagnosis of metachromatic Leucodystrophy. Developmental medicine and child. Neurol., 7, (6), pp : 620-627.

116 - GASUL (B.M.). - 1930.

Schilder's disease (encephalitis periaxialis diffusa).
Amer. J. Dis. child., 1930, 39, pp : 595-609.

117 - VAN GEHUCHTEN (P). - 1947.

Méthodes et acquisitions hodographiques en neurologie.
J. belg., Neurol. Psychiat., pp : 529-541.

118 - GEREBTZOFF (M.A.). - 1963.

Contribution histochimique à la théorie de la conduction saltatoire dans les fibres myélinisées périphériques et centrales.
Acta neurol. belg.

119 - GIRARD (P.F.), LARBRE (F), TOMASI (M). - 1965.

Détermination nerveuse des sphingolipidoses.
E.M.C. - Système nerveux. 1762. D 10.

120 - GREENFIELD (J.G.). - 1960.

Demylinating diseases.
in "Neuropathology". 1 vol., by Greenfield (J.G.) Blackwood (W), Mc Menmey (W.H.), Meyer (A), Norman (R.H.), pp : 441-474.

121 - GREENFIELD (J.G.). - 1933.

A form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of the interfascicular glia.
J. Neurol. Psychopath., 13, pp : 289-302.
Volume Jubilaire en l'honneur du Pr Marinesco.
Bucarest 1933, 1 vol. pp : 257-271.

122 - GREENFIELD (J.G.). - 1954.

Maladies spontanées démyélinisantes chez l'homme et chez l'animal.
Acta neurol. belg.
Rapport au 1 er congrés international de Neuropathologie - Rome - (Septembre 1952).

123 - GREENFIELD (J.G.). - 1950.

The classification of diffuse demyelinating sclerosis of the Brain on the basis of pathogenesis.
Folia psychiat. neerl., 53, pp : 255.

124 - GRUNER (J.R.) - 1960.

La biopsie nerveuse en microscopie électronique.
C. R. Soc. biol., 154, pp : 1632.

125 - GRUNER (J.E.). - 1961.

La microscopie électronique en neuropathologie humaine : Biopsies cérébrales, nerveuses et musculaires.
IV International congress of neuropath. München 1961 vol. II - pp : 150-154.

126 - HABERFEILD (W) et SPIELER (F). - 1910.

Zur diffusen hirn Rückenmarksklerose im kindesalter
Dtsch. Z. Nervenheilk., 40, pp : 436-463.

127 - HAGBERG (B). - 1963.

Clinical symptoms an tests in metachromatic Leucodystrophy. Brain lipids and lipoproteins and the Leucodystrophies.
Folch. Pi. J. and Bauer F.J. édit., 1963, Elversier publish - Amsterdam - pp : 134-146.

128 - HAGBERG (B), SVENNERHOLM (L) et VRANNE (B). - 1965.

The excretion of urinary sulfatides in health and neurological disease.
Acta paediat. Scand., pp : 409-418.

129 - HAGBERG (B), SCURANDER (P) and THOREN (L). - 1962.

Peripheral nerve changes in the diagnosis of metachromatic Leucodystrophy.
Acta paediat. (Uppsala), 51, (sup : 135) pp : 63-71.

130 - HAGBERG (B), SCURANDER (P) and SVENNERHOLM (L). - 1961

Clinical and laboratory. Diagnosis of metachromatic Leucodystrophy.
Cerebr. Palsy. Bull., 3, (5), pp : 438-442.

131 - HAGBERG (B), SCURANDER (P), SVENNERHOLM (L). - 1962.

Sulfatides lipidosis in childhood.
Amer. J. Dis. Chil., 104, pp : 644-656.

132 - HAGBERG (B), SOURANDER (P), SVENNERHOLM (L) and VOSS (H). 1960.

Late infantile metachromatic leucodystrophy of the genetic type.
Acta paedit. (Uppsala), 49, pp : 135-153.

133 - HAGBERG (B), SVENNERHOLM (L). - 1960.

Metachromatic Leucodystrophy a generalized lipidosis.
Acta Paediat. (Uppsala), 49, pp : 690-694.

134 - HAIN (R.F.) and LE VECK (G.D.). - 1958.

Metachromatic Leukoencephalopathy.
Pediatrics, 22, pp : 1064.

135 - HANSEN (E), OLSEN (St), MUNK PLUM. - 1961.

Hereditary progressive cerebral Leucodystrophy.
Acta neurol. Scand., 37, (fasc.3), pp : 208-230.

136 - HELFANT (M.H.), BORJESON (M), HELLSTROM (B). - 1962.

The value of urinary sediment examination as a screening method in suspected cases of Metachromatic Leucodystrophy.
Acta Paediat., (Uppsala), 1, pp : 49-54.

137 - HELMSTAEDT (E). - 1963.

Uber eine beobachtung von metachromatischer Leukodystrophie.
Dtsch. Z. Nervenheilk, 184, (3), pp : 213-234.

138 - HEUBNER (O). - 1897).

Uber diffuse hirnsklerose.
Charité Ann., 22, pp : 298-310.

139 - HEUYER (G), VOGT (C) et RONDINESCO (Melle). - 1933.

Forme familiale de l'Encéphalite périaxiale diffuse (maladie de Schilder).
Rev. Neurol., 2, (6), pp : 856-864.

140 - HEUYER (G), LHERMITTE (J) et VOGT (C). - 1934.

Forme familiale de l'Encéphalite périaxiale diffuse.
Rev. Neurol., 11, (6), pp : 843-851.

141 - HILD (H). - 1960.

Myelin formation in vitro. Its characteristics and significance.
J. Neuropath. exp. Neurol., 1960, p : 170

142 - HIRSCH (Th.) and PEIFFER (J). - 1957.

A histochemical study of the pré-lipid and Metachromatic degenerative products in Leucodystrophy.
in "Cerebral lipidose". J.N. Cumings, edit., 1957, pp : 68-73.

143 - HIRSCH (Th.) and PEIFFER (J). - 1955.

Uber histologische methoden in der differentialdiagnose von Leukodystrophien und Lipoidosen.
Arch. Psychiat., Nervenkr., 194, (1), pp : 88-104.

144 - HOLLANDER (H) und PILZ (H). - 1964.

Uber Metachromatische Leukodystrophie. I- Kasuistiche mitteilung.
Arch. Psychiat. Nervenkr., 205, (3), pp : 293-299.

145 - HOLLANDER (H). - 1964.

Uber Metachromatische Leukodystrophie. II - Relation zwischen erkrankungsalter und verlaufsdauer
Arch. Psychiat. Nervenkr., 205, (3), pp : 300-305.

146 - HOPSU (V.K.), ARSTILA (A), GLENNER (G.C.). - 1965.

A method forelectron microscopic localization of aryl-sulphatase.
Ann. Med. exp. Fenn., 43, (Fasc. 2), pp : 114-116.

147 - HOLMGREN (H.J.) and MEMED (B). - 1946.

Metachromatic staining of the Schwann cells in nerve regeneration.
Acta anat. (Basel), 2, p : 287.

148 - ISLER (W), BISCHOFF (A), ESSLEN (E). - 1963.

Die Metachromatische Leukodystrophie : Dg durch biopsie eines peripheren nerven und nach weis einer starken verlansamung der nervenleitgeschwin digkeit.
Helv. paediat. Acta, 18, (2), pp : 107-119.

149 - JACOBI (H). - 1947.

Uber Leukodystrophie und Pelizäus-Merzbachersche krankheit.
Virchow's Arch. path. Anat., 314, pp : 460-480.

150 - JATZKEWITZ (H). - 1956.

Zwei typen von cerebrosid-Schwefeksäureestern als sogen prelipoide und speichersubstanzen bei der Leukodystrophie typus Scholz
Hoppe-Seylers Z. physiol., Chem., 311, pp : 279.

151 - JATZKEWITZ (H). - 1960.

Die Leukodystrophie, typ Scholz als Sphingolipoidose.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem., 318, pp : 265-277.

152 - JATZKEWITZ (H). - 1960.

Cerebron und kerasin - schwefelsäureester als speichersubstanzen, bei der Leukodystrophie, type Scholz.
Hoppe-Seylers Z. physiol. chem., 319, p : 267.

153 - JATZKEWITZ (H). - 1965.

The evidence for metabolic blocks in sphingolipidoses.
V th International congress of Neuropathology. (Zurich 1965) p : 89.

154 - JATZKEWITZ (H). - 1963.

The role of cerebroside sulfuric esters in Leucodystrophy and a new method for the quantitative ultramicrodetermination of the brain sphingolipids. (1961).
Proc. N. Cong. Rome "in Brain lipids lipoproteins and the Leucodystrophies.

155 - JATZKEWITZ (H), PILZ (H) and HOLLANDER (H). - 1964.

Biochemische und vergleichende histochemische untersuchungen in umschriebenen gebieten des gehirns bei Fällen von adulter und infantiler Metachromatischer Leukodystrophie.
Acta neuropath., 4, (1), pp : 75-89.

156 - JEAN (R). - 1959.

Etude critique des Polyradiculonévrites à rechutes.
Thèse, 1959 - Paris - 91 pages.

157 - JEFFERSON (M). - 1958.

Late infantile Metachromatic Leukoencephalopathy.
Proc. roy. Soc. Med., 51, (3), pp : 160-162.

158 - JERVIS (G.A.). - 1960.

Infantile Metachromatic Leukodystrophy Greenfield's disease.
J. Neuropath. exp. Neurol., 19, pp : 324-343.

159 - KALTENBACH (H). - 1922.

Uber einen eigenartigen Markprozetz mit metachromatischen Abbauprodukten bei eine paralyseähnlichen Krankheitsbild.
Z. ges. Neurol. Psychiat., 75, pp : 138-146.

160 - KAMOSHITA - 1964.

Studies on metachromatic leucodystrophy. Part.I Clinical and diagnostic considerations.
Acta paediat. Jap. (Overseas), 11, (6), pp : 1-16.

161 - KAMOSHITA (S), MATSUBAYASHI (A), MASAKI, SUZUKI et ARIMA (M). - 1963.

An autopsied case of Metachromatic Leucodystrophy.
Pediat. universitatis (Tokyo), pp : 42-47.

162 - KLENK (E). - 1954.

La chimie des soi-disant thesaurismoses phosphatidiques du tissu nerveux.
Acta neurol. psychiat., belg., 54, (8), pp : 586-594.

163 - KLENK (E) et KAHLKE (W). - 1963.

Uber das vorkommen der 3 - 7 - 11 - 15 tetramethyl-hexadecansäure in den cholesterinester und andern lipoidfraktionen der organe bei einem krankheitsfall unbekannter genese (ref-sum syndrom).
Hoppe Seyler's Z. physiol. Chem., 333, pp : 133-139.

164 - KOHLER (C) et MADR (M). - 1965.

A propos de trois cas de Leuco-encéphalite à corps métachromatiques : maladie de Scholz-Greenfield.
J. Méd. Lyon, 1074, pp : 625-641.

165 - KRAMER (H) and WINDRUM (G.L.). - 1955.

The metachromatic staining reaction.
J. Histochem. Cytochem., 2, pp : 227.

166 - LAKE (B.D.). - 1965.

A reliable rapid screening test for sulphatide lipidosis.
Arch. Dis. Child., 40, pp : 263-266.

167 - LANGE (C) de - 1946.

Über die subakute juvenile form der familiären diffusen Hirnsklerose. (typus Scholz).
Ann. Paediat., (Basel), 167, pp : 169-187.

168 - LANGE (C) de - 1947.

Weiteres zur kenntnis der juvenilen form der hereditären diffusen hirnsklerose. (typus Scholz).
Ann. Paediat., (Basel), 168, (2), pp : 138-147.

169 - LEES (M). - 1956.

Simple procedure for the isolation of Brain sulfatides.
Fed. Proc., 15, pp : 298.

170 - LEDLIE (E.A.). - 1952.

Diffuse progressive Metachromatic Leukoencephalopathy.
J. Path. Bact., 64, pp : 841.

171 - LHERMITTE (F). - 1950.

Les leucoencéphalites.
1 vol., Paris, 263 pages - Flammarion éd.

172 - LISON (L). - 1935.

Etudes sur la métachromasie.
Arch. biol. (Paris), 46, pp : 599.

173 - LOWENTHAL (A), DANDE (M) et MARCHAL (D). - 1961.

Augmentation de la teneur en déhydrogenase de l'acide lactique et de l'acide malique de la substance blanche dans les affections démyélinisantes.
Acta neurol. belg., 61, (fasc.4), pp : 395-396.

174 - LUMSDEN (C.E.). - 1951.

Fundamental problems in the pathology of multiple sclerosis and allied demyelinating diseases.
Brit. med., J., 1, pp : 1035-1043.

175 - LYON(G), ARTHUIS (M), et THIEFFRY (S). - 1961.

Leucodystrophie métachromatique infantile familiale. Etude de deux observations dont une avec examen anatomique et chimique.
Rev. Neurol., 104, pp : 508-532.

176 - LYON (G) et SEE (G). - 1963.

La dégénérescence neuro-axonale.
Rev. Neurol., 109, (2), pp : 133-155.

177 - FALCONE (L.) et STUFFYN (P). - 1965.

Structural studies on sulfatides in Metachromatic Leukodystrophy.
Biochm. biophys. Acta, 98, pp : 218-219.

178 - MARTENSSON (E), PERCY (A) et SVENNERHOLM (L). - 1966.

Kidney glycolipids in late infantile Metachromatic Leukodystrophy.
Acta paediat. Scand., 55, pp : 1-9.

179 - MANLEY (G) et HAWKSWORTH (J). - 1966.

Diagnosis of hurler's syndrome in the hospital laboratory and the determination of its genetic type.
Arch. dis. child., 41, pp : 91-96.

180 - MARTIN (L.W.), LANDING (B.H.) and NAKAI (H). - 1963.

Rectal biopsy as an aid in the diagnosis of diseases of infants and children.
Pediatrics, 62, (2), pp : 197-202.

181 - MASSIMO (L) et BERTOLOTTI (E). - 1965.

La Leucodistrophia Metachromatica infantile progressiva. Dg precoce di un caso familiare mediante biopsia di un nervo periferico.
Minerva pediat., 17, (5), pp : 239-243.

182 - MASTERS (P.L.), RYAN (M.P.), MAC DONALD (W.B.). - 1963.

Infantile Metachromatic Leucodystrophy. (Greenfield disease).
Med. J. Aust., 50, (2), pp : 693-695.

183 - MASTERS (P.L), MAC DONALD (W.B.), RYAN (M.P.), CUMINGS (J.N.). - 1964.

Familial Leucodystrophy.
Arch. dis. child., 39, pp : 345.

184 - MEHL (E) und JATZKEWITZ (H). - 1963.

Uber ein cerebrosid-schwefersäureester spaltendes enzym aus schweineniere.
Hoppe-Seylers Z. physiol. chem., 331, pp : 292-294.

185 - MEHL (E) und JATZKEWITZ (H). - 1964.

Ein cerebrosid sulfatase aus schweineniere
Hoppe-Seylers Z. physi l. Chem., 339, pp : 260-275.

186 - MELCHIOR (J.C.), TERSLEV (S) et PREIS HANSEN (B). - 1962.

Vacuolized lymphocytes in peripheral blood as a sereening test in progressive neurological diseases.
Dan. med. Bull., 9, (3), pp : 83-86.

187 - MENKES (J.H.) et PHILIPPART (M). - 1965.

Biochemical methods in the detection and diagnosis of metabolic diseases affecting the nervous system.
J. neurol. Sciences, 2, pp : 108-125.

198 - MERZBACHER (L). - 1910.

Eine eigenartige familiäre hereditäre Erkrankungsform. (Aplasia axialis extracorticalis congenita).
Z. ges. Neurol. Psychiat. (Originalien), 3, pp :1-138.

199 - MEYER (A) et TENNENT (T). - 1936.

Familial schilder's disease.
Brain, 59, pp : 100-112.

200 - de MORSIER (G) et FELDMAN (H). - 1953.

Sclérose diffuse et multiple.
Acta neurol. psychiat. bel.,53, (fasc.4), pp : 279-297.

201 - MOSER (H) et de WEBSTER (M.F.). - 1962.

In the case 81-1962.
Case records of the Massachusetts General Hospital.
New Engl., J. Med., 267, pp : 1198-1204.

202 - MOSER (H), Mc KHANN, MOSER (A). - 1964.

Sulfate metabolism in Metachromatic Leukodystrophy.
Trans. Amer. neurol. Ass., 89, pp : 229-231.

203 - MOSSAKOWSKI (M), MATHIESON (G) et CUMINGS (J.N.). - 1961.

Metachromatic Leucodystrophy and Amaurotic Idioty.
Brain, 84, (4), pp : 585-604.

204 - MOSSAKOWSKI (M), MATHIESON (G) et CUMINGS (J.N.). - 1961.

On the relationship of Metachromatic Leucodystrophy and Amaurotic Idiocy.
Brain, 84, (4), pp : 584-604.

205 - MOSSAKOWSKI (M), MATHIESON (G) et CUMINGS (J.N.). - 1962.

The association of Amaurotic Idiocy and Metachromatic Leucodystrophy. A histochemical and biochemical study.
IV - International congress of Neuropathology :
(1962 München proceeding vol 1, pp : 203-214.)

206 - KRABBE (K). - 1916.

A new familiale infantile form of diffuse sclerosis.
Brain, 39, pp : 74.

207 - NAIMI (H) et LAMBERG (B.A.). - 1966.

Suggested use of rectal biopsy in the diagnosis of neural lipidoses.
Pediatrics, 26, pp : 225-228.

208 - NATTRASS (F.J.). - 1959.

Recurrent hypertrophic neuritis.
J. neurol. psychiat., 2, pp : 1921 - 1945.

209 - NELSON (W.E.). - 1962.

Lipidoses et Leucodystrophies.
in " Pediatrics" - 7ème édit. - 1962 - pp : 1235-1246.

210 - NOBACK (Ch.R.) und MOSKOWITZ (N). - 1961.

Metachromasie im zentralnervensystem.
Wld. Neurol., 2, pp : 626-634.

211 - POZZICONACCI (P). -

Deux cas de Leucodystrophie métachromatique.
(observations non publiées.)

212 - NORMAN (R.M.). - 1962.

Lipid diseases of the brain.
in "Modern Trends in Neurology", pp : 173-199.

213 - NORMAN (R.M.). - 1961.

Neuropathological aspects of the lipidoses and the Leucodystrophies.
Proc. sec. Intern. cong. on "Mental retardation-
Vienna - part 1, pp : 97-110.

214 - NORMAN (R.M.). - 1947.

Diffuse progressive Metachromatic Leucoencephalopathy. Schilders disease related to lipidoses.
Brain, 70, pp : 234-250.

215 - NORMAN (R.M.), URICH (H) et TINGEY (H). - 1960.

Metachromatic leuco-encephalopathy a form of lipidosis.
Brain, 83, (3), pp : 369-380.

216 - OGAWA (K). - 1961.

Late infantile metachromatic leukodystrophy.
Arch. neurol., pp : 418-429.

217 - PAMPICLIONE (G). - 1961.

E.E.G. in some inborn errors of metabolism.
Proc. VII Intern. cong , Neurol., - Rome - septembre.

218 - PANIGEL (M). - 1963.

Ultra-structure de la cellule. C.E.S de biologie générale.
Faculté des Sciences - Paris 1963.

219 - PEIFFER (J). - 1959.

Uber die Metachromatischen Leukodystrophien (type Scholz).
Arch.,Psychiat. Nervenkr., 199, (4), pp : 386-416.

220 - PEIFFER (J). - 1962.

Differentiation of various types of Leukodystrophy.
Mld. Neurol., 3, pp : 580-581.

221 - PEIFFER (J) et HIRSCH (V). - 1955.

Histochemical studies on Leucodystrophy.
Proc. II Intern. cong., Neuropathologie. - London 1955 - Part I, pp : 221-228.

222 - PELC (S), PERIER (O), GRIGOIRE (A), TOUSSAINT - 1965.

Observation anatomo-clinique d'un cas de dystrophie métachromatique : éléments diagnostics et particularités anatomo-cliniques de ce cas au point de vue cécité et ataxie.
Soc. bel. de Pédiâtrie.
Réunion de Bruxelles - Janvier 1965 -
(sous presse).

223 - PELIZAEUS (F) - 1885.

Uber eine eigentümliche [illegible] spastischer lähmung mit cerebralerscheinungen auf hereditärer grundlage (multiple sklerose).
Arch. Psychiat. Nervenkr., 16, pp : 698-716.

224 - [illegible] (P). - 1924.

[illegible] and its relation to classical neuroglia.
Brain, 47, pp : 430-452.

225 - PERIER (D). - 1959.

Formation et comportement de la myéline "in vitro", en rapport avec les malacies démyélinisantes.
Acta neurol. Psychiat. Belg., pp: 747-755.

226 - PETERS (A). - 1960.

The formation and structure of myelin sheaths in the central nervous system.
J. biophys. biochem. cytol., 7, pp : 431-446.

227 - PILZ (H), [illegible] (H). - 1964.

Dünnschichtchromatographische bestimmungen von C 18 und C 24 sphingomyelin in normalen und pathologischen gehirnen.
J. [illegible]., pp : 603-610.

228 - PLUM (F.C.) et HANSEN (S.L.). - 1960.

Lipids of normal adult Brain.
"Studies in Multiple Sclérosis".
Acta psychiat. scand., 35, (sup. 141).

229 - POLONOVSKI (J). - 1960.

Les glycolipides.
Bull. Soc. Chim. Biol., (Paris), XLVI, (7-8), pp : 833-853.

230 - POSER (C.M.). - 1961.

Leucodystrophy and the concept of dysmyeliniation.
Arch. Neurol., 4, pp : 323-332.

231 - POSER (Ch) et VAN BOGAERT (L). - 1956.

Natural history and evaluation of the concept of schilders' diffuse sclerosis.
Acta psychiat. scand., 31, (fasc.3), pp : 285-327.

232 - POSER (C.M.), DE WULF (A) and VAN BOGAERT (L). - 1957.

Atypical cerebellar degeneration associated with Leucodystrophy.
J. Neuropath., 16, pp : 209-237.

233 - PROT (J) et SOBIKOWICZ (H). - 1963.

Dziecieca postac Leukodystrofii Metachromatycznej
Neurol. Neurochir. Psychiat. pol., 13, (3), pp : 339-345.

234 - RENARD (G), BARGETON (E), HENRIY (P) et ARON (J.J.). - 1963.

Etude histologique des altérations de la rétine et du nerf optique au cours de la Leucodystrophie Métachromatique.
Bull. Soc. franç. Ophtal., 76, pp : 40-58.

235 - RICHARD (J). - 1965.

Les sulfolipides (structure - biosynthèse - métabolisme).
Biol. Méd., (Paris), LIV, (5), pp : 540-562.

236 - RICHARDSON (E.P.) - 1965.

Genetically induced metabolic disorders.
V Int. International congress of neuropathology (Zurich 1965) - pp : 21-40.

237 - ROSSI (G). - 1946 - 1960.

Encephalopathia atactica polyneuritiformis : a familial syndrome not hitherto described a contribution to the clinical study of the hereditary diseases of the nervous system.
Acta neuropsychiat. Neurol., 1946 (sup. 38)
Pediatrology, 1960, 14 pp : 334-347.

238 - ROSIN (L) et SMOCHOWSKI (L). - 1956.

Comparative histologic and electron microscopic investigations of the central nervous system.
J. Neuropath. exp. Neurol., 15, pp : 12-31.

239 - ROSIN (L), HELFAND (L) and MOORE (J). - 1946.

Disseminated diffuse, and transitional demyelination of the central nervous system.
J. nerv. ment. Dis., 104, (1), pp : 1-50.

240 - ROUSSY (G), LHERMITTE (J), CHENINO (Ch). - 1930.

La névroglie et ses réactions pathologiques (XI - Réunion Neuro-Internationale annuelle.)
1 vol. 177 p. Paris - Juin 1930. Masson et Cie.

241 - ROY (A.B.). - 1[illegible].

The histochemical detection of arylsulfatases.
J. Histochem. Cytochem., 1[illegible], pp : [illegible]-107.

242 - RUSSEL BRAIN (W) and GREENFIELD (J.G.). - 195[illegible].

Late infantile metachromatic leucoencephalopathy with primary degeneration of interfascicular oligodendroglia.
Brain, 73, (2), pp : [illegible]-315.

243 - SAMMI (M) et TARO (T). - 1965.

Biochemical analys in the Brains of metachromatic Leucodystrophy.
Yokohama med. Bull., 16, (2), pp : 57-63.

244 - VAN SANDE (M), LOWENTHAL (A) et KARCHER (D). - 1957

Intérêt clinique des électrophorégrammes des proteines du liquide céphalo-rachidien.
Acta neurol. belg., pp : 5[illegible]3-555.

245 - SCHEIDEGGER (S). - 1959.

Diffuse encephalopathie. A contribution to the problem of diffuse sclerosis of the Brain and its relationship to the storage diseases.
Ann. paediat. (Basel), 193, pp : 1-10

246 - SCHOLZ (W). - 1925.

Klinische, pathologischanatomische und erbbiologische untersuchungen bei familiären diffuser hirnsklerose im kindesalter.
Z. ges. Neurol. Psychiat., 99, (3), pp : 651-717.

247 - SERRATRICE (G), TOGA (M), TATOSSIAN (A) et OLMER (M). - 1963.

Démyélinisation et atrophie cérébrale chez l'enfant.
Marseille méd., (1), pp : 17-[illegible].

248 - SJOSTRAND (F.S.). - 1960.

Electron microscopy of myelin and of nerve cells and tissue.
in "Modern Scientific aspects of neurology".
J.N. Cumings Ed. London 196[illegible], 360 pages. pp : 1[illegible]8-231.

249 - SLAMANSKY (P). - 1965.

Cours de biochimie moléculaire.
C.E.S. de Génétique - 1965 -
Faculté des Sciences - Paris -

250 - SOURANDER (P). - 1961 - 1962.

Histopathological studies in sulphatide lipidosis.
(Metachr. Leukodystrophy).
Trans. XIII th Scandinavian Cong. path. Microbio.
Turku 1961.
Acta path. microbiol. scand., (sup. 154), pp : 83-85.

251 - SMITH (M.C.). - 1949.

Metachromatic bodies in the Brain.
J. Neurol. Neurosurg. Pschiat., 12, pp : 100-110.

252 - SOURANDER (P) et SVENNERHOLM (L). - 1962.

Sulphatide lipidosis in the adult with the clinical picture of progressive organic dementia with epileptic seizures.
Acta neurol., 1, pp : 384-396.

253 - SRB (A.M.), OWEN (R), EDGAR (R.S.). -

General genetic.
2 è édition - 557 pages.

254 - STAM (F.C.). - 1960.

New histochemical and colloid-chemical aspects of Leucodystrophy.
Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst), 63, (4), pp : 237-245.

255 - STAM (F.C.). - 1961.

The problem of Metachromasia in Metachromatic Leucodystrophie.
Proc. VII Intern. Cong. Neurol. Roma Sept., 1961.
Vol. II - pp : [illegible]50-[illegible]53.

256 - STAM (F.C.), HELSINGA (J.M.), DEIERKAUF (F.A.) and BOOIJ (H.L.). - 1962.

Leucodystrophy of the [illegible]ermann-Greenfield and Krabbe type. (histochemical and chromatographic analysis of a case of Metachromatic Leucodystrophy compared with a case of Krabbe's disease).
Psychiat. Neurol. Neurochir. (Amst), 65, (4), pp : 254-265.

257 - SVENNERHOLM (L). - 1960.

Some aspects of the biochemical changes in leucodystrophy.
Pr c. N. Cong. Rome 1958 in "Brain lipids lipoproteins and the Leucodystrophy". C
J. Folch, Pi J. Bauer, Elsevier Pub. 1963, pp : 104-119.

258 - SVENNERHOLM (L). - 1965.

Combined histological and chemical investigations on brain autopsy material in lipidose.
V th. International congress of Neuropathology (Zurich 1965) p : 77.

259 - SVENNERHOLM (L). - 1964 - 1965.

Chemical examination of neural biopsy material.
Proc. Seventheenth Cong. Scandinavian Neurologists. 1964.
Acta Neurol. Scand., 41, (sup. 13), part.1, pp : 281 - 1965.

260 - SVENNERHOLM (E) and SVENNERHOLM (L). - 1958.

Quantitative estimation of cerebrosides in plasma.
Scand. J. clin. Lab. Invest., 10, (1), pp : 97-101.

261 - Symposium sur la neuro-chimie.

"Leucodystrophie, lipides, lipoprotéines et leur métabolisme".
Rev. neurol., 107, p : 131 (Août) - 1962.

262 - TAKEDI (Y). - 1965.

Infantile neuroaxonal dystrophy. (Seitelberger's disease).
Acta Neuropathologica 1965, 5 pp 1-15.

263 - TANS (I). - 1955.

Enkele aspecten van Leucoencephalitis - Leucodystrophie.
Folia psychiat. (Amst), 58, pp : 142-144.

264 - TARISKA (I). - 1958.

Az - ù - n betachromasias Leukodystrophiarol.
Ideggyog. Szle., 11 1 - (2), pp : 41-50.

265 - TERRIS (J). - 1961.

A propos du diagnostic de Sclérose, la Métachromasie urinaire.
Thèse Paris - 1961.

266 - TERRY (R.D.). - 1965.

The correlation of chemical and electron microscopic findings in human cerebral diseases.
V th International Congress of Neuropathology (Zurich 1965) p : 62.

267 - THANNHAUSER (S.J.), FELLIG (J) and SCHMIDT (G). - 1955.

The structure of cerebroside sulfuric ester on beef Brain.
J. biol. chem., 215, pp : 211-216.

268 - THIEFFRY (St), - 1962.

La Leucodystrophie Métachromatique infantile familiale. Maladie de Scholz-Greenfield. Lipidoses à sulfatides.
Pédiatrie, 17, (6), pp : 593-609.

269 - THIEFFRY (St), BERTRAND (I), BARGETON (E), EIGAR (G.M.F.). 1960.

Idiotie Amaurotique infantile avec lésions graves de la substance blanche.
Rev. Neurol., 102, (2), pp : 130-152.

270 - THIEFFRY (St), et LYON (G). - 1959.

Diagnostic d'un cas de leucodystrophie Métachromatique (type Scholz) par la biopsie d'un nerf périphérique.
Rev. neurol., 100 (5), pp : 452-456.

271 - THIEFFRY (St), LYON (G), MAROTEAUX (P). - 1966.

Leucodystrophie Métachromatique (Sulfatidose) et mucopolysaccharidose associées chez un même malade.
Rev. Neurol., (sous presse). Soc. Fr. Neurol., 31.3.66

272 - THIEFFRY (St), LYON (G), AICARDI (J), C[illegible]T (P) et L[illegible] (A). - 19[illegible].

L'atteinte du système nerveux périphérique dans la leucodystrophie Métachromatique. Signes cliniques et électriques.
(A propos de trois observations).
Rev. Neurol., 110, pp : 5[illegible]-51[illegible].

273 - THIEFFRY (St), LYON (G), AICARDI (J), C[illegible]T (P) et L[illegible] (A).

L'influence du système nerveux périphérique dans la leucodystrophie métachromatique. Signes cliniques et électriques.
Ann. Méd. Psychol., 12[illegible] (5), p : 771.

274 - THIEFFRY (St), LYON (G) et MARCTEAUX (P). - 1966.

Encéphalopathie métabolique associant une sulfatidose et une mucopolysaccharidose.
Soc. franç. Pédiatrie 1966 (sous presse) - séance du 19 avril 1966).

275 - TINGEY (A). - 1956.

Human brain lipids at various ages in relation to myelination.
J. ment. Sci., 102, pp : 851-855

276 - TINGEY (A.H.). - 1959.

The results of glycolipid analysis in certain types of Lipidosis and Leucodystrophy.
J. Neurochem., 3, pp : 230-237.

277 - TURPIN (R) et LEJEUNE (J). - 1965.

Les chromosomes humains.
1 vol. 535 pages - Gauthier - Villars éd., Paris -

278 - TURPIN (R) et CARATZALI (A). - 1934.

Remarques sur les ascendants et les collatéraux des sujets atteints de Mongolisme.
Presse méd., 42, pp : 1166.

279 - TURPIN (R), LIMAC (P) et coll. - 1964.

Maladie familiale prenant chez certains sujets l'aspect d'une paramyotonie d'Eulenburg et rappelant chez d'autres l'adynamie épisodique héréditaire.
Presse méd., 72 (53), pp : 3179-3184.

280 - TURPIN (R) et BEYRNYER (C). - 1947.

De l'influence de l'hérédité sur la formule d'Arneth.
Rev. Hémat., 2, pp : 189.

281 - TURPIN (R), LEJEUNE (J) et BEAUFERE (G). - 1955.

Intérêt embryogénique de l'étude des dermatoglyphes, dans les malformations des membres.
Sem. Hôp. Paris, (3).

282 - TURPIN (R), LEJEUNE (J) et GAUTIER (M). - 1960.

Les anomalies humaines congénitales par aberrations chromosomiques.
First Intern. Congr., "Congenital malformations".
24-29 july - London - 1960

283 - Ultrastrutural observations on Metachromatic Luekodystrophy.

Amer. as. Neuropath. - 39 th Ann. meet.

Atlantic city. New Jersey. June 8, 1963. in "J. ? Neuropath. exp. Neurol.", 23, 1964, pp : 184.

284 - URICH (H). - 1962.

Histochemical observations on Metachromatic Leuco-encephalopathy.
IV éme Internationel congress of Neuropathology proceedings - vol. 1 (1962 München) pp : 42-45.

285 - WALTON (K.W.), and RICKETTS (C.R.). - 1954.

Investigation of the histochemical basis of Metachromasiea.
Brit. J. exp. Path., 35, pp : 227.

286 - WEBER (G). - 1941.

Beitrag zur hispopathologie der diffusen sklerose.
Schweiz. Arch. Neurol. Psciat., 46, pp : 288-306.

287 - WEBSTER (H) de - 1960.

Phase and electron microscopic study of the normal myelin sheath in guinea pig sciatic nerves.
Ann. meet. Amer. ass. neuropath., in "J. Neuropath. Exp. Neurol., 1960.

288 - WEBSTER (H de F). - 1962.

Schwann cells alterations in metachromatic Leukodystrophy : preliminary phase and electron microscopic observations.
J. Neuropath. Exp. Neurol., 21, (4), pp 534-541.

289 - WEBSTER (H de F), SPINK (D), WAKSMAN (B.H.) and ADAMS (R.D.) - 1961.

Phase an electron microscopic studies of experimental demyelination II. Schwann cell changes in guinea pig sciatic nerves during experimental diphteritic neuritis.
J.Neuropath. Exp. Neurol., 20 (5).

290 - WENDER (M). - 1961.

Contribution to the study of subacute sclerosing leucoencephalitis with particular regard to the problem of lipid chemistry in the brain.
Psychiat. Neurol. (Basel), 141, pp : 381-392.

291 - WICKE (R). - 1938.

Ein Beitrag zur frage der familiären diffusen sklerosis einschliesslich der Pelizaeus Merzbacherschen krankheit und ihrer Beziehung zur amaurotischen Idiotie.
Z. ges. Neurol. Psychiat., 162, (5), pp 741-774.

292 - WILLIAMS (D). - 1957.

Leucodystrophie or Metachromatic type of diffuse sclerosis.
in "Modern Trends in Neurology - 1957 - (Butterworth L.C.D.).

293 - WISLOCKI (G.B.) and SINGER (M). - 1950.

The basophilie and Metachromatic staining of myelin sheats and its possible asscciation with a sulfatide.
J. Comp. Neurol., 92, pp : 71.

294 - WOHWILL (F.J.) and PAINE (R.S.). - 1958.

Progressive demyelinating Leukoencephalopathy.
Neurology, 8, pp : 285-295.

295 - WOLFE (H.J.) and PIETRA (G). - 1964.

The visceral lesions of Metachromatic Leu-Kodystrophy.
Amer. J. Path., 44, pp : 921-930.

296 - WOLMAN (M). - 1957.

Histochemical study of changes occuring during the degeneration of myelin.
J. Neurochm., 1, (4), pp : 370-376.

297 - ZEMAN (W) and WHEELDON (J.A.). - 1962.

Clinical considerations in schilden's disease.
Amer. J. Dis. Child., 104, pp : 635-643.

A D D E N D U M

AUSTIN (J), ARMSTRONG (D), Mc AFEE (D) - 1965.

Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis V - The nature and significance of low sulfatase activity : a controlled study of brain, liver and kidney in four patients with M.L.D.
Arch. Neurol, 13, pp : 593-614.

AUSTIN (J), ARMSTRONG (D), SHEARER (L), Mc AFEE (D) - 1966.

Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis VI - a rapid test for the sulfatase A deficiency in Metachromatic Leukodystrophy urine.
Arch. Neurol., 14 (3) pp : 259-269.

EINARSON (L) and STROMGREN (E.S.) - 1961.

Diffuse progressive leucoencephalopathy and its relationship to amaurotic idiocy.
Acta Jutlandica, 33, pp 1-84.

HARIGA (J) - 1960.

Deux observations de Leucodystrophie avec présence dans l'urine de graisses métachromatiques.
J. génét. hum., 9, pp : 87-98.

KAMOSHITA (S) - 1964.

Studies on Metachromatic Leucodystrophy. II - urine sediment examination for the dg in lifetime.
Acta paediatrica japonica, 6, (11)

LARBRE (F) - 1960.

La Leucoencéphalopathie Métachromatique. Revue critique.
Pédiatrie, (6), pp : 708-711.

LUBARSCH (O), HENKE (F), ROSSLE (R) - 1957.

Handburg der speziellen pathologische anatom und histo.
Berlin - Göttingen - Heidelberg pp : 739-753.

MEHL (E) and JATZKEWITZ (H). 1965

Evidence for the genetic block in Metachromatic Leucodystrophy

Biochemical and Biophysical Research communications, 19, (4)

METZ (H) - 1965

Sulfatide lipidosis. A review of 21 cas of M. L.
Bull. Soc. Sci. Med. (Luxembourg), 102, pp : 351-358.

MONOD (J) - 1965 - 1966.

Enzymologie générale.
C.E.S. de biochimie générale.
Fac. Sciences.

MORCALDI (L), D' ERRICO (A) - 1964.

Sulla Leucodistrofia Metacromatica infantile familiare. Presentazione di due easi clinici Fascicolo 3° - 4° della Rivista - L'ospedale Psichiatrico.

O' BRIEN (J.S.) - 1965.

Stability of the myelin membrane
Sciences, 147 (3662) pp : 1099-1106.

ROUSER (G) and ALL - 1965

Lipid class composition of normal human brain and variations in M.L. Tay-Sachs, Niemann-Pick, chronic Gaucher's and Alzheimer diseases.
J. Amer. oil chem. Soc., 42 pp : 404-410.

SCHOLZ (W) - 1962).

Uber die Ausbreitung des Entmarkungsvorgange bei den metachromatischen leukodystrophien.
Livre Jubilaire - Dr Ludo Van Bogaert -
pp : 704-711.

Vu le Président de Thése
Professeur St Thiéffry

Vu le Doyen de la Faculté
Professeur G. Brouet

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l' Académie
de Paris
J. Roche